

⑯ BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES

PATENTAMT

⑯ Offenlegungsschrift

⑯ DE 195 48 797 A 1

⑮ Int. Cl. 6:

C 07 D 401/12

C 07 D 401/14

C 07 D 487/04

A 61 K 31/415

A 61 K 31/63

A 61 K 31/47

A 61 K 31/55

// C07D 521/00

(C07D 401/12,233:88,

211:16) (C07D

401/14,233:88,

215:36,211:82) (C07D

487/04,235:00,

239:00)

DE 195 48 797 A 1

⑯ Anmelder:

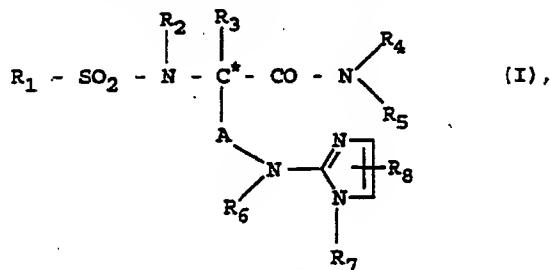
Dr. Karl Thomas GmbH, 88400 Biberach, DE

⑯ Erfinder:

Grell, Wolfgang, Dipl.-Chem. Dr., 88400 Biberach, DE; Haaksma, Eric, Dr., 88400 Biberach, DE; Binder, Klaus, Dipl.-Biol. Dr., 65187 Wiesbaden, DE; Zimmermann, Rainer, Dipl.-Bio.-Chem. Dr., 88441 Mittelbiberach, DE; Wienen, Wolfgang, Dipl.-Biol. Dr., 88400 Biberach, DE; Hallermayer, Gerhard, Dipl.-Chem. Dr., 88437 Maselheim, DE

⑯ Substituierte 2-Amino-imidazole, ihre Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

⑯ Die vorliegende Erfindung betrifft neue substituierte 2-Aminoimidazole der allgemeinen Formel



In der
A und R₁ bis R₈ wie im Anspruch 1 definiert sind,
deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze,
insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit
anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche
wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, ins-
besondere eine thrombinhemmende und die Thrombinzeit
verlängernde Wirkung, diese Verbindungen enthaltende Arz-
neimittel, deren Verwendung und deren Herstellung.

DE 195 48 797 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

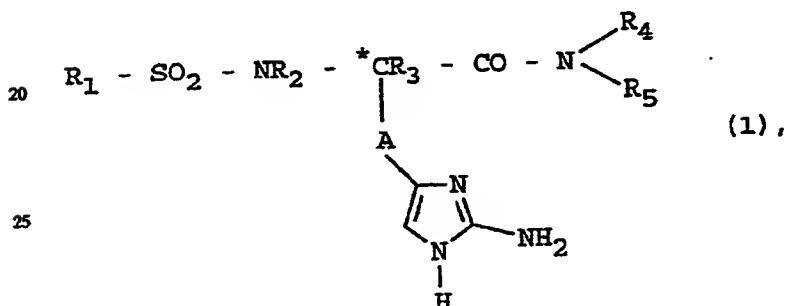
BUNDESDRUCKEREI 05.97 702 027/142

90/28

BEST AVAILABLE COPY

Beschreibung

- 5 Thrombin spaltet in Fibrinogen ($\text{A}\alpha$, $\text{B}\beta$, γ)₂, das 376 Arg/Lys-Xaa Bindungen enthält, hoch-spezifisch P1-P1' an nur vier Arg (= P1). Zuerst und am schnellsten erfolgt die Spaltung an Arg¹⁶ (unter Eliminierung von Fibrinopeptid A). Für die hohe Spezifität werden die "Fibrinopeptid-Erkennung" in der Thrombin-Spezifitäts-Tasche und die gleichzeitige Fibrinogen-Exosite-Erkennung verantwortlich gemacht (M. T. Stubbs and W. Bode, Thrombosis Research 1993, 69, 1–58). Die Tatsache, daß an der Spaltstelle P1 immer ein Arginin steht, erhellt die große Bedeutung dieses Restes für seine spezifische Interaktion mit Thrombin-Asp¹⁶ in der Spezifitäts-Tasche.
- 10 10 Wegen der zentralen und vielfältigen Rolle des Thrombins im Koagulations-Geschehen besteht ein großes Interesse an geeigneten Thrombin-Hemmern, um Thrombin-(mit)induzierte Thrombosen zu vermeiden oder günstig zu beeinflussen. Bekannte kompetitive Thrombin-Hemmer enthalten entweder ein Arginin (wie Argatroban) oder Arginin-Mimetika. Unter den letzteren sind solche, die statt der Guanidino-Gruppe des Arginins cyclisierte Guanidino-Gruppen, (Benz)amidino- oder Imidazol-4(5)-yl-Gruppen besitzen.
- 15 15 Es wurde nun gefunden, daß die neuen substituierten 2-Amino-imidazole der allgemeinen Formel



30 30 deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Thrombin-hemmende und die Thrombinzeit verlängernde Wirkung.

35 35 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit die neuen substituierten 2-Amino-imidazole der obigen allgemeinen Formel (1), deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, diese Verbindungen enthaltenden Arzneimittel, deren Verwendung und deren Herstellung.

40 40 In der obigen allgemeinen Formel (1) bedeutet A eine Alkylengruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Alkenylengruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, in der jeweils die Doppelbindung in α -Stellung zu dem Imidazolring steht, R_1 einen gegebenenfalls durch eine Alkyl-, Alkoxy-, Dimethylamino-, Diethylamino-, Nitro-, Amino-, Cyano- oder Trifluormethylgruppe oder ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom monosubstituierten Phenylrest, einen oder durch Alkyl- oder Alkoxygruppen disubstituierten Phenylrest, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder einen durch eine Aminogruppe und zwei Chlor- oder Bromatome trisubstituierten Phenylrest, R_2 einen gegebenenfalls durch eine Alkyl-, Alkoxy-, Dimethylamino- oder Diethylaminogruppe oder ein Chloratom monosubstituierten Naphthyl- oder 2-Naphthyl-Rest oder einen durch Alkyl- oder Alkoxygruppen disubstituierten 1-Naphthyl- oder 2-Naphthyl-Rest, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, R_3 einen gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe substituierten Chinolin-8-yl-, Isochinolin-5-yl-, Isochinolin-6-yl- oder Isochinolin-7-yl-Rest, R_4 einen gegebenenfalls im nichtaromatischen Ring durch eine Alkylgruppe substituierten Isoindolin-5-yl-, 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-8-yl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-5-yl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-6-yl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-7-yl- oder 2,3,4,5-Tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl-Rest, R_5 einen 5,6,7,8-Tetrahydro-1-naphthyl-, 5,6,7,8-Tetrahydro-2-naphthyl-, Anthracen-1-yl-, Anthrachinon-1-yl-, 9H-Fluoren-3-yl-, Dibenzofuran-2-yl-, Dibenzofuran-4-yl-, 9H-Xanthan-2-yl-, Dibenzothiophen-2-yl- oder Phenoxathiin-2-yl-Rest, Y_1 ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe oder eine $\text{Y}_1-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_3)\text{Alkyl}$ -Gruppe, wobei

55 Y_1 einen Hydroxy-, Alkoxy-, Benzyloxy-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylamino-Rest darstellt,

60 R_3 ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe, R_4 eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Alkenylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, einen Alkoxyalkyl-, Benzyl-, Tetrahydrofuran-2-yl-methyl- oder Tetrahydropyran-2-yl-methyl-Rest, R_5 ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Alkenylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine $\text{Y}_1-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_3)\text{Alkyl}$ - oder $(\text{p}-\text{Y}_1-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_4)-(\text{C}_1-\text{C}_3)\text{Alkyl}$ -Gruppe, wobei Y_1 wie eingangs erwähnt definiert ist, oder R_4 und R_5 zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom einen gegebenenfalls durch eine Alkyl- oder Alkoxygruppe oder durch einen Rest W monosubstituierten Alkylenimino-Rest oder einen durch eine Alkyl-

gruppe und einen Rest W disubstituierten Alkylenimino-Rest, wobei der Alkylenimino-Rest 4 bis 6 Kohlenstoffatome enthalten kann und

W eine HOCH₂, Alkoxy-CH₂, Alkyl-CO—O—CH₂, Alkoxy-CO—O—CH₂, H₂N—CH₂, Alkyl-NH—CH₂, Benzyl-NH—CH₂, Alkyl-CO—NH—CH₂, Alkoxy-CO—NH—CH₂, Benzyloxy-CO—NH—CH₂, (Alkyl)₂N—CH₂, (Benzyl)₂N—CH₂, NC, 1H-Tetrazol-5-yl oder Y₂—CO-Gruppe, wobei 5
Y₂ einen Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino-, Benzylamino-, Dialkylamino-, Dibenzylamino-, (Carboxy-alkyl)amino-, (Alkoxycarbonyl-alkyl)amino- oder (Benzyloxycarbonyl-alkyl)amino-Rest darstellt,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl- und Alkylenteile jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten können. 10

Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen A eine Alkylengruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine Alkenylengruppe mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen, in der jeweils die Doppelbindung in α -Stellung zu dem Imidazolring steht,

R₁ einen durch eine Alkyl-, Alkoxy-, Dimethylamino-, Diethylamino-, Nitro- oder Aminogruppe in 4-Position monosubstituierten Phenylrest, einen durch zwei Alkyl- oder zwei Alkoxygruppen in 3,4-Position disubstituierten Phenylrest oder einen durch eine Aminogruppe in 4-Position und durch zwei Chlor- oder Bromatome in 3,5- oder 2,5-Position trisubstituierten Phenylrest, 15

einen gegebenenfalls durch eine Alkyl-, Alkoxy- oder Dimethylaminogruppe monosubstituierten 1-Naphthyl- oder 2-Naphthyl-Rest oder einen durch zwei Alkyl- oder zwei Alkoxy-Gruppen disubstituierten 1-Naphthyl- oder 2-Naphthyl-Rest, 20

einen gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe substituierten Chinolin-8-yl- oder Isochinolin-5-yl-Rest, einen gegebenenfalls im nichtaromatischen Ring durch eine Alkylgruppe substituierten Isoindolin-5-yl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-chinolin-8-yl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-5-yl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-6-yl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-7-yl- oder 2,3,4,5-Tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl-Rest, 25

R₂ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

R₃ ein Wasserstoffatom,

R₄ eine Alkylengruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Benzylgruppe,

R₅ ein Wasserstoffatom, eine Alkylengruppe oder eine Y₁—CO—CH₂-Gruppe, wobei 30

Y₁ einen Hydroxy-, Alkoxy-, Benzyloxy-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylamino-Rest darstellt,

oder R₄ und R₅ zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom einen gegebenenfalls durch eine Alkylengruppe oder einen Rest W oder durch eine Alkylengruppe und einen Rest W substituierten Alkylenimino-Rest, wobei der Alkylenimino-Rest 4 bis 6 Kohlenstoffatome enthalten kann und 35

W eine Y₂—CO-Gruppe darstellt, wobei

Y₂ einen Hydroxy-, Alkoxy-, Benzyloxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, (Carboxy-alkyl)amino-, (Alkoxy-carbonyl-alkyl)amino- oder (Benzyloxycarbonyl-alkyl)amino-Rest darstellt, 40

bedeuten,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl- und Alkylenteile jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten können,

deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren Säureadditionssalze. 45

Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

A eine Alkylengruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine Propenylengruppe, in der die Doppelbindung in α -Stellung zu dem Imidazolring steht,

R₁ einen durch eine Aminogruppe in 4-Position und durch zwei Chloratome in 3,5- oder 2,5-Position trisubstituierten Phenylrest, 50

einen gegebenenfalls durch eine Dimethylaminogruppe substituierten 1-Naphthyl- oder 2-Naphthyl-Rest,

einen gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierten Chinolin-8-yl- oder Isochinolin-5-yl-Rest,

einen gegebenenfalls im nichtaromatischen Ring durch eine Methylgruppe substituierten 1,2,3,4-Tetrahydro-chinolin-8-yl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-5-yl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-6-yl- oder 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-7-yl-Rest, 55

R₂ ein Wasserstoffatom,

R₃ ein Wasserstoffatom,

R₄ und R₅ zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom einen gegebenenfalls durch eine Alkylengruppe in 4-Position substituierten Piperidino-Rest oder einen durch eine Alkylengruppe in 4-Position und durch einen Rest W in 2-Position substituierten Piperidino-Rest, wobei 60

W eine Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylamino-carbonyl-, (Carboxymethyl) aminocarbonyl-, (Alkoxycarbonylmethyl) aminocarbonyl- oder (Benzyloxycarbonyl-methyl) aminocarbonyl-Gruppe darstellt,

bedeuten,
insbesondere die vorstehend erwähnten Verbindungen, die einen (2R,4R)-disubstituierten Piperidino-Rest enthalten,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkylteile jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten können,

deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze.

Ganz besonders bevorzugte Verbindungen sind jedoch diejenigen, die am C^{*}-Kohlenstoffatom (S)-konfiguriert sind, und deren physiologisch verträgliche Salze, insbesondere deren Säureadditionssalze.

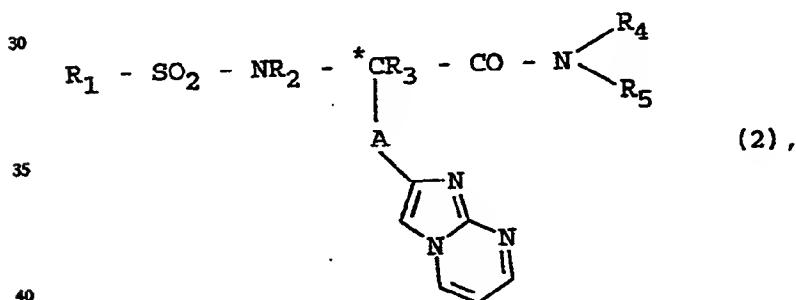
Als besonders bevorzugte Verbindungen seien beispielsweise folgende erwähnt:

- (a) 1-[(2S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-(Z)-penten-oyl]-4-methyl-piperidin,
- (b) 1-[(2S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-(E)-penten-oyl]-4-methyl-piperidin,
- (c) 1-[(2S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin,
- (d) 1-[(2S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-6-(2-amino-imidazol-4-yl)-5-(Z)-hexen-oyl]-4-methyl-piperidin,
- (e) 1-[(2S)-5-(2-Amino-imidazol-4-yl)-2-[(3-R,S)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-sulfonamido]-4-(Z)-penten-oyl]-2(R,4R)-4-methyl-piperidin-2-carbonsäure-ethylester,
- (f) 1-[(2S)-5-(2-Amino-imidazol-4-yl)-2-[(3-R,S)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-sulfonamido]-4-(E)-penten-oyl]-2(R,4R)-4-methyl-piperidin-2-carbonsäure-ethylester,
- (g) 1-[(2S)-5-(2-Amino-imidazol-4-yl)-2-[(3-R,S)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-sulfonamido]-pentanoyl]-2(R,4R)-4-methyl-piperidin-2-carbonsäure-ethylester und
- (h) 1-[(2S)-5-(2-Amino-imidazol-4-yl)-2-[(3R,S)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-sulfonamido]-pentanoyl]-2(R,4R)-4-methyl-piperidin-2-carbonsäure

sowie deren Salze.

Erfundungsgemäß erhält man die neuen Verbindungen beispielsweise nach folgenden Verfahren:

a) Umsetzung eines Imidazo[1,2-a]pyrimidins der allgemeinen Formel



in der
A und R₁ bis R₅ wie eingangs definiert sind, mit Hydrazin der Formel

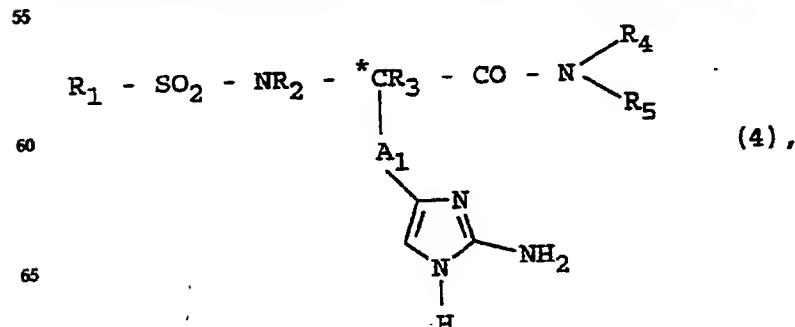


Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Dioxan, Tetrahydrofuran, Diethylether, Benzol, Toluol, Acetonitril oder Dimethylformamid, besonders vorteilhaft jedoch mit einem Überschuß von Hydrazin, bei erhöhten Temperaturen, vorzugsweise bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

b) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (1), in der A eine Alkylengruppe mit 3 bis 6

Kohlenstoffatomen darstellt:

Hydrierung eines substituierten 2-Amino-imidazols der allgemeinen Formel



in der

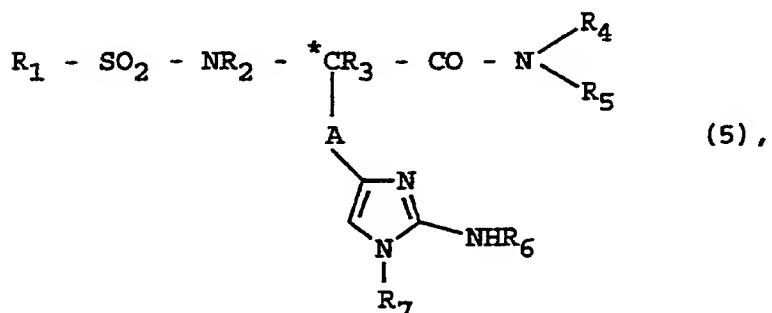
 R_1 bis R_5 wie eingangs definiert sind und A_1 eine Alkenylengruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen darstellt, in der jeweils die Doppelbindung in α -Stellung zu dem Imidazolring steht.

Die katalytische Hydrierung erfolgt mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators, vorzugsweise Palladium/Kohle, in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

c) Abspaltung von Schutzresten von einer Verbindung der allgemeinen Formel

5

10



15

20

25

in der

 A und R_1 bis R_5 wie eingangs definiert sind,einer der Reste R_6 und R_7 eine Schutzgruppe für eine Amino- oder Iminogruppe undder andere der Reste R_6 und R_7 ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe für eine Amino- oder Iminogruppe darstellen.

Beispielsweise kommen als Schutzreste für die Amino- und/oder Iminogruppe einer 2-Amino-imidazol-4-yl-Gruppe die Acetyl-, tert.Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl-, 2,4-Dimethoxybenzyl- und Triphenylmethyl-Gruppe in Betracht.

Die Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt zweckmäßigerverweise hydrolytisch in einem wäßrigen Lösungsmittel, z. B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder aprotisch, z. B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen -10 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch zweckmäßigerverweise acidolytisch mittels Brom- oder Chlorwasserstoff in Eisessig oder hydrogenolytisch, z. B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar,

die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol,

die Abspaltung eines tert.Butyl- oder tert.Butyloxycarbonylrestes jedoch vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenechlorid, Dioxan oder Ether, und

die Abspaltung eines Triphenylmethylrestes jedoch vorzugsweise acidolytisch, z. B. mit Chlorwasserstoff in Aceton oder in 80%iger Essigsäure oder mit Trifluoressigsäure in Methylenechlorid/Methanol, oder auch durch katalytische Hydrogenolyse, z. B. an Palladium-Mohr.

d) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (1), in der A eine Alkylengruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen darstellt:

Umsetzung eines Imidazols der allgemeinen Formel

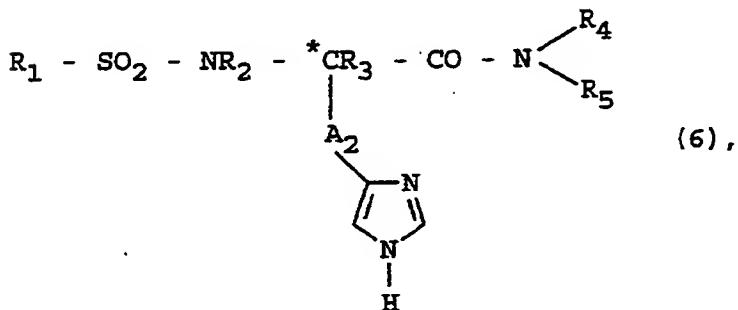
40

45

55

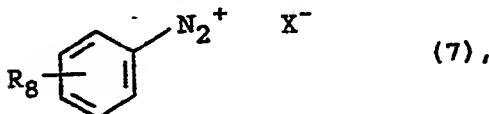
60

65



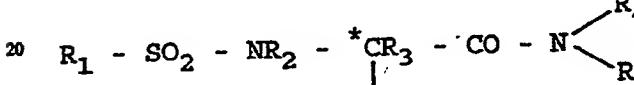
in der
 R_1 bis R_5 wie eingangs definiert sind und
 A_2 eine Alkylengruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen darstellt,
mit einem Diazonium-Salz der allgemeinen Formel

5

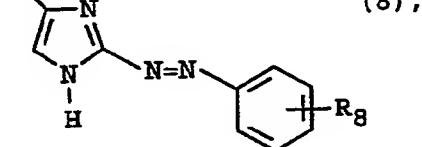


10

in der
 R_8 ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Methyl-, Nitro- oder Alkoxy carbonyl-Gruppe, vorzugsweise eine
Methoxycarbonyl- oder Ethoxycarbonyl-Gruppe, und
15 X^- ein Chlorid- oder Bromid-Anion bedeuten,
und anschließende hydrierende Spaltung der erhaltenen Azo-Verbindung der allgemeinen Formel



25



30

in der
 A_2, R_1 bis R_5 und R_8 wie eingangs definiert sind.

35 Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem gepufferten wässrigen Lösungsmittel erforderlichenfalls
unter Zusatz von Tetrahydrofuran, Dioxan, Methanol oder Ethanol bei Temperaturen zwischen -10 und $40^\circ C$,
vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und $10^\circ C$, und zweckmäßigerweise bei einem pH von 9.0 bis 9.5
durchgeführt.

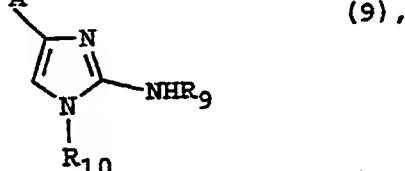
40 Die anschließende katalytische Hydrierung erfolgt mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators, vorzugs-
weise mit Platindioxid, in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol oder Essigsäureethylester gegebenenfalls
unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure oder Essigsäure bei Temperaturen zwischen 0 und $50^\circ C$, vorzugsweise
jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis
5 bar.

e) Umsetzung einer Carbonsäure der allgemeinen Formel

45



50

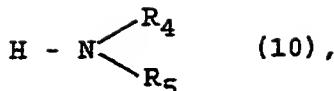


55

in der

60 A, R_1 bis R_3 wie eingangs definiert sind,
 R_9 ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe für eine Aminogruppe und
 R_{10} ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe für eine Iminogruppe darstellen,
mit einem Amin der allgemeinen Formel

65



4

in der

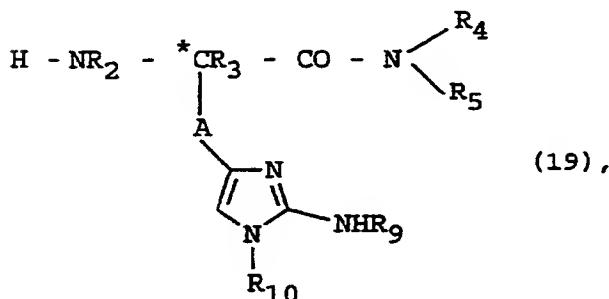
R_4 und R_5 wie eingangs definiert sind, oder mit deren gegebenenfalls im Reaktionsgemisch her und erforderlichenfalls anschließende Abspaltung von ge

Als reaktionsfähige Derivate einer Verbindung der allgemeinen Formel (9) kommen beispielsweise deren Ester wie der Methyl-, Ethyl- oder Benzylester, deren Thioester wie der Methylthio- oder Ethylthioester, deren Halogenide wie das Säurechlorid, deren Anhydride oder Imidazolide in Betracht.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methylchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol, Toluol; Acetonitril oder Dimethylformamid, gegebenenfalls in Gegenwart eines die Säure aktivierenden Mittels oder eines wasserentziehenden Mittels, z. B. in Gegenwart von Chlorameisensäureethylester, Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyl-uronium-tetrafluorborat, O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyl-uronium-tetrafluorborat/N-Hydroxy-1H-benzotriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder N,N-Thionyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, oder eines die Aminogruppe von (10) aktivierenden Mittels, z. B. Phosphortrichlorid, und gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen Base wie Natriumcarbonat oder einer tertiären organischen Base wie Triethylamin oder Pyridin, welche gleichzeitig als Lösungsmittel dienen können, bei Temperaturen zwischen -25 und 250°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, durchgeführt. Die Umsetzung kann auch ohne Lösungsmittel durchgeführt werden, des Weiteren kann während der Umsetzung entstehendes Wasser durch azeotrope Destillation, z. B. durch Erhitzen mit Toluol am Wasserabscheider, oder durch Zugabe eines Trockenmittels wie Magnesiumsulfat oder Molekularsieb abgetrennt werden.

f) Umsetzung einer Aminoverbindung der allgemeinen Formel

30



35

in der

A, R₂ bis R₅, R₉ und R₁₀ wie eingangs definiert sind,
mit einem Sulfonsäure-halogenid der allgemeinen Formel

$$R_1-SO_2-Y \quad (12)$$

in der

R₁ wie eingangs definiert ist und

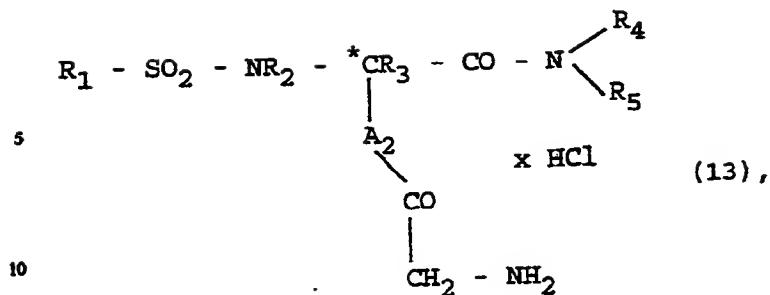
Y eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z. B. ein Chlor- oder Bromatom, bedeutet, und erforderlichenfalls anschließende Abspaltung von gegebenenfalls verwendeten Schutzresten.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Tetrahydrofuran, Methylenechlorid, Chloroform, Essigester oder Dimethylformamid zweckmäßigerweise in Gegenwart einer anorganischen Base wie Natriumkarbonat, Kaliumkarbonat oder Natronlauge oder in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin, N-Methyl-morpholin oder Pyridin, welche gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, bei Temperaturen zwischen -30°C und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10°C und 60°C durchgeführt.

g) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (1), in der A eine Alkylengruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen darstellt:

Umsetzung eines Aminoketon-Hydrochlorides der allgemeinen Formel

13



in der
 15 R_1 bis R_5 wie eingangs definiert sind und
 A_2 eine Alkylengruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen darstellt,
 mit Cyanamid der Formel

$H_2N - CN$ (14).

20 Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem wässrigen Lösungsmittel, z. B. in Wasser, Methanol/Wasser, Ethanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser, Dioxan/Wasser oder Dimethylformamid/Wasser bei Temperaturen zwischen 20 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 80 und 100°C, durchgeführt. Die Umsetzung kann jedoch auch ohne Lösungsmittel in der Schmelze durchgeführt werden.

25 Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel (1), in der R_1 einen gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierten Chinolin-8-yl- oder Isochinolin-5-yl-Rest darstellt, so kann diese durch Reduktion, vorzugsweise durch katalytische Hydrierung, in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel (1), in der R_1 einen gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierten 1,2,3,4-Tetrahydro-chinolin-8-yl- oder 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-5-yl-Rest darstellt, übergeführt werden, oder

30 eine Verbindung der allgemeinen Formel (1), in der R_2 einen Alkoxy carbonyl-($C_1 - C_3$)alkyl-Rest darstellt, so kann diese mittels Hydrolyse in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel (1), in der R_2 eine Carboxy-($C_1 - C_3$)alkyl-Gruppe darstellt, übergeführt werden, oder

35 eine Verbindung der allgemeinen Formel (1), in der R_5 einen Alkoxy carbonyl-($C_1 - C_3$)alkyl- oder (p-Alkoxy carbonyl-phenyl)-($C_1 - C_3$)alkyl-Rest darstellt, so kann diese mittels Hydrolyse in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel (1), in der R_5 einen Carboxy-($C_1 - C_3$)alkyl- oder (p-Carboxy-phenyl)-($C_1 - C_3$)alkyl-Rest darstellt, übergeführt werden, oder

40 eine Verbindung der allgemeinen Formel (1), in der die R_4R_5N -Gruppe einen durch einen Rest W substituierten Alkylenimino-Rest mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen im Alkylene Teil enthält, so kann diese, falls W eine Alkoxy carbonyl- oder Benzyloxycarbonylgruppe darstellt, mittels Hydrolyse in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel (1), in der W eine Carboxygruppe darstellt, oder, falls W eine Benzyloxycarbonylgruppe darstellt, mittels Hydrogenolyse in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel (1), in der W eine Carboxygruppe darstellt, übergeführt werden.

45 Die anschließende Hydrolyse erfolgt hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z. B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder aprotisch, z. B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen -10 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C.

50 Die anschließende katalytische Hydrierung oder Hydrogenolyse erfolgt mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Carboxy-, Amino-, Alkylamino-, Imino- oder Imidazolylgruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

55 Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Trimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, tert.Butyl-, Trityl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranyl-Gruppe, als Schutzrest für eine Carboxylgruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert.Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydro-pyranyl-Gruppe, als Schutzrest für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Acetyl-, tert.Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzyl-Gruppe und für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe und als Schutzreste für die Amino- und/oder Iminogruppe einer 2-Amino-imidazol-4-yl-Gruppe die Acetyl-, tert.Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl-, 2,4-Dimethoxybenzyl- und Triphenylmethyl-Gruppe in Betracht.

60 Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z. B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser, Dioxan/

Wasser oder Eisessig/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder aprotisch, z. B. in Gegenwart von Jodtrimethyldisilan, bei Temperaturen zwischen -10 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise acidolytisch mittels Brom- oder Chlorwasserstoff in Eisessig oder hydrogenolytisch, z. B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäure-ethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

Die Abspaltung eines tert.Butyl- oder tert.Butyoxy carbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenechlorid, Dioxan oder Ether.

Die Abspaltung eines Triphenylmethylrestes erfolgt vorzugsweise acidolytisch, z. B. mit Chlorwasserstoff in Aceton oder in 80%iger Essigsäure oder mit Trifluoressigsäure in Methylenchlorid/Methanol, oder auch durch katalytische Hydrogenolyse, z. B. an Palladium-Mohr.

Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 80°C.

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel (1), wie bereits eingangs erwähnt wurde, in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden. So können beispielsweise Verbindungen mit mindestens einem optisch aktiven Kohlenstoffatom in ihre Enantiomeren aufgetrennt werden.

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel (1), welche als Racemate auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden, und Verbindungen der allgemeinen Formel (1) mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z. B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen, durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel, oder durch Umsetzung mit einer optisch aktiven Substanz unter Bildung von diastereomeren Salzen oder Derivaten, Trennen der auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salze oder Derivate, z. B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können.

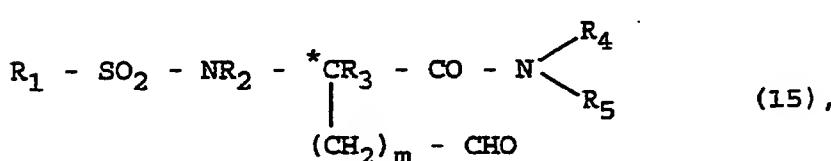
Des Weiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel (1) in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung, in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel (1), falls diese eine Carboxylgruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierfür beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Ammoniak, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

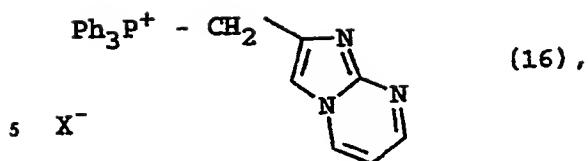
Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen sind teilweise literaturbekannt oder man erhält diese nach literaturbekannten Verfahren (siehe Beispiele).

So erhält man beispielsweise eine Ausgangsverbindung der allgemeinen Formel (2) folgendermaßen:

(i) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (2), in der A eine Alkylengruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Alkenylengruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, in der jeweils die Doppelbindung in α -Stellung zu dem Imidazolring steht, darstellt:
Umsetzung eines Aldehyds der allgemeinen Formel



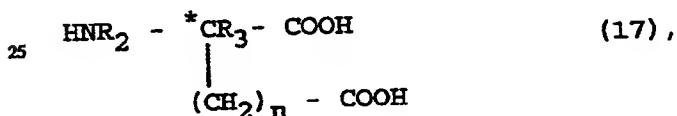
in der
 R_1 bis R_5 wie eingangs definiert sind und
 in die Zahl 1, 2, 3 oder 4 darstellt,
 mit einem Phosphonium-Salz der allgemeinen Formel



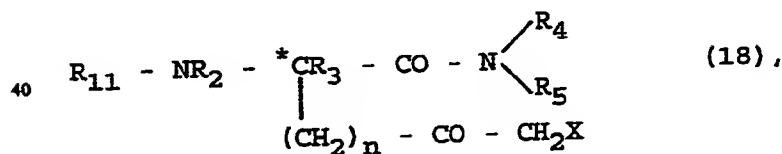
10 in der
 X^- ein Chlorid- oder Bromid-Anion bedeutet,
 in Gegenwart einer geeigneten organischen oder anorganischen Base
 und gegebenenfalls anschließende Hydrierung.

15 Der hierfür erforderliche Aldehyd der allgemeinen Formel (14) wird beispielsweise durch Oxidation eines entsprechenden Alkohols oder durch Reduktion eines entsprechenden N-acylierten N_2O -Dimethyl-hydroxylamins erhalten; das hierfür erforderliche Phosphonium-Salz der allgemeinen Formel (15) wird durch Umsetzung von 2-Chlormethyl- oder 2-Brommethyl-imidazo[1,2-a] pyrimidin (Farmaco, Ed. Sci., 1976, 31, 731–737) in üblicher Weise mit Triphenylphosphin (CA 115 : 71478r; Ukr. Khim. Zh. (Russ. Ed.) 1991, 57, 187–191) hergestellt.

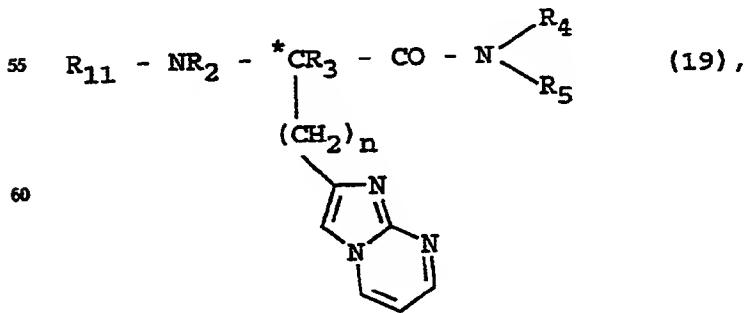
20 (ii) Zur Herstellung einer Ausgangsverbindung der allgemeinen Formel (2), in der A eine Alkylengruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen darstellt:
 Überführung einer Aminosäure der allgemeinen Formel



30 in der
 R_2 und R_3 wie eingangs definiert sind und
 n die Zahlen 1 bis 6 bedeutet,
 analog den in Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 1975, 94, 182–185; Synth. Commun. 1989, 19, 2069–2076; bzw. in der
 EP-A-0,399,556 (Beispiele O and S) beschriebenen Methoden unter Zuhilfenahme geeigneter Schutzgruppen,
 35 in ein ω -Halogen-Keton der allgemeinen Formel

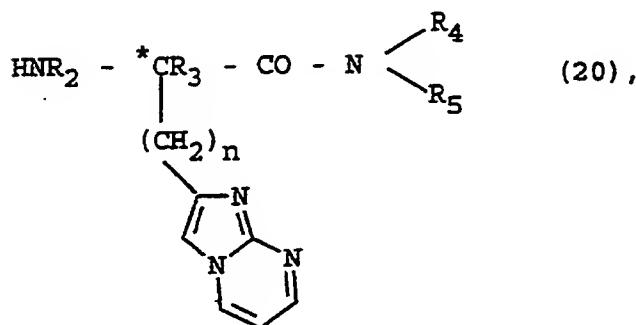


45 in der
 R_2 bis R_5 und n wie eingangs definiert sind,
 R_{11} eine Schutzgruppe für eine Aminogruppe und
X ein Chlor- oder Bromatom bedeuten,
anschließende Umsetzung mit 2-Amino-pyrimidin analog Bull. Soc. Chim. Fr. 1966, 2529–2531 bzw. J. Het.
50 Chem. 1971, 8, 643–650 zu einem entsprechenden 2-substituierten Imidazo[1,2-a]pyrimidin der allgemeinen
Formel



in der R_2 bis R_5 , R_{11} und n wie eingangs definiert sind,

Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes und Umsetzung einer so erhaltenen Verbindung der allgemeinen Formel



5

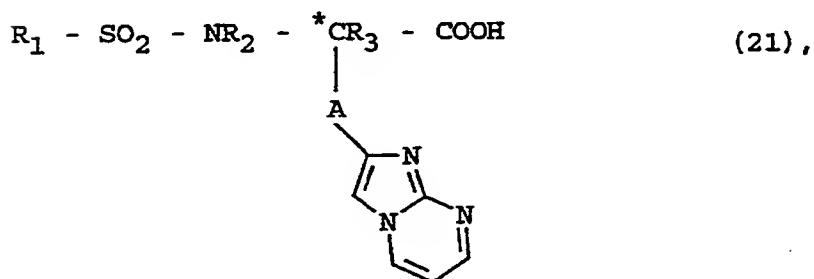
10

15

in der
R₂ bis R₅ und n wie eingangs definiert sind, mit einem entsprechenden Sulfochlorid zur gewünschten Verbin-
dung.

20

(iii) Umsetzung einer Carbonsäure der allgemeinen Formel



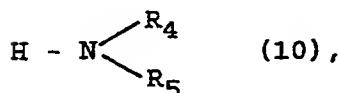
25

30

35

in der
A und R₁ bis R₃ wie eingangs definiert sind,
mit einem Amin der allgemeinen Formel

40



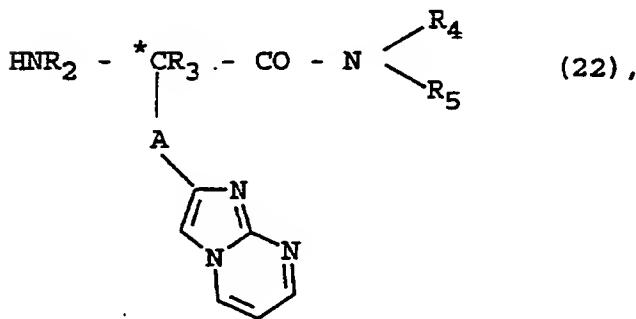
45

in der
R₄ und R₅ wie eingangs definiert sind,
und gegebenenfalls anschließende Hydrierung.

Die hierfür erforderliche Carbonsäure der allgemeinen Formel (21) kann beispielsweise aus einem entspre-
chenden Carbonsäureamid durch saure Hydrolyse oder aus einem entsprechenden Carbonsäureester durch
Hydrogenolyse oder Hydrolyse erhalten werden.

50

(iv) Umsetzung einer Aminoverbindung der allgemeinen Formel



55

60

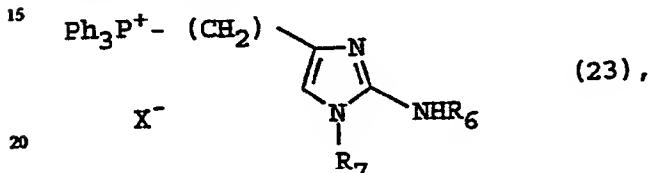
65

in der

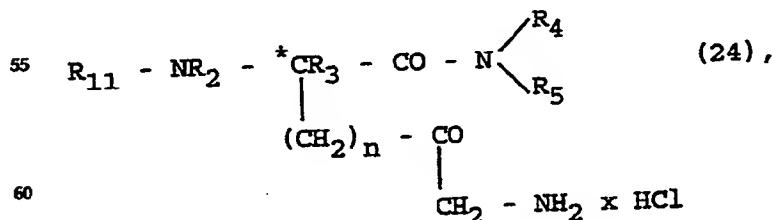
R₂ bis R₅ und A wie eingangs definiert sind,
mit einem Sulfonsäure-halogenid der allgemeinen Formel

R₁-SO₂-Y (12)

- 5 in der
R₁ und Y wie eingangs definiert sind,
und gegebenenfalls anschließende Hydrierung.
Eine Ausgangsverbindung der allgemeinen Formel (5) kann beispielsweise folgendermaßen erhalten werden:
10 (i) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (5), in der A eine Alkylengruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Alkenylengruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, in der jeweils die Doppelbindung
in α-Stellung zu dem Imidazolring steht, darstellt:
Umsetzung eines Aldehyds der allgemeinen Formel (15) mit einem Phosphonium-Salz der allgemeinen Formel



- 25 in der
R₆ und R₇ wie eingangs definiert sind und
X⁻ ein Chlorid- oder Bromid-Anion bedeutet,
in Gegenwart einer geeigneten organischen oder anorganischen Base
und gegebenenfalls anschließende Hydrierung.
Die Herstellung des hierfür erforderlichen Phosphonium-Salzes der allgemeinen Formel (23) erfolgt zweck-
30 mäigerweise, indem man 1-Boc-4-formyl-2-tritylamo-1H-imidazol (FR-A-2681323; CA 119:139229a) über
die entsprechende 4-Hydroxymethyl-Verbindung in die entsprechende 4-Chlormethyl-Verbindung überführt
und diese mit Triphenylphosphin umsetzt.
(ii) Zur Herstellung einer Ausgangsverbindung der allgemeinen Formel (5), in der A eine Methylengruppe
bedeutet:
35 Überführung eines 2'-Amino-histidins unter Zuhilfenahme geeigneter Schutzgruppen (siehe beispielsweise Helv.
Chim. Acta 1990, 73, 86-96) in eine entsprechende Carbonsäure, welche anschließend mit einem Amin der
allgemeinen Formel (10) zum gewünschten Amid umgesetzt wird; erforderlichenfalls anschließende Abspaltung
eines verwendeten Schutzrestes und anschließende Sulfonylierung. [Racemisches 2'-Amino-histidin kann wie
40 2'-Amino-L-histidin (siehe J. Org. Chem. 1973, 38, 1971-1974) oder durch Alkylierung von Acetamido-malone-
ster mit 2-Chlormethyl-imidazo[1,2-a]pyrimidin, Umsetzung des erhaltenen in 2-Stellung substituierten Imida-
zo[1,2-a]pyrimidins mit Hydrazin und anschließende Hydrolyse erhalten werden.]
(iii) Zur Herstellung einer Ausgangsverbindung der allgemeinen Formel (5), in der A eine Alkylengruppe mit 1
bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet:
Umsetzung eines ω-Halogen-Ketons der allgemeinen Formel (18)
45 mit Formamidin analog Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 1975, 94, 182-185 bzw. Synth. Commun. 1989, 19, 2069-2076
zu einem entsprechenden Imidazol, welches anschließend mit einem Diazonium-Salz der allgemeinen Formel (7)
in eine entsprechende Azo-Verbindung übergeführt und anschließend durch hydrierende Spaltung, Abspaltung
eines verwendeten Schutzrestes und Sulfonylierung in ein entsprechendes 2-Amino-imidazol übergeführt wird,
50 oder mit Natriumformylamid (analog Synthesis 1990, 615-618), oder mit Natriumazid und anschließende Hydri-
erung (analog J. Org. Chem. 1986, 51, 3374-3376), oder mit Kalium-phthalimid und anschließende Hydrazinolyse oder Aminolyse zu einem entsprechenden ω-Amino-Keton der allgemeinen Formel



- 65 in der
R₂ bis R₅, R₁₁ und n wie eingangs definiert sind,
welches anschließend durch Umsetzung mit Cyanamid, Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes und Sulfonylierung in ein entsprechendes 2-Amino-imidazol übergeführt wird.
Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel (1) wertvolle pharma-

kologische Eigenschaften auf, insbesondere eine Thrombin-hemmende Wirkung. Sie hemmen Thrombin-induzierte oder -mitinduzierte physiologische Vorgänge wie z. B. die Plättchen-Aggregation und die Blut-Gerinnung. Dabei weisen sie eine Thrombin-spezifische Hemmwirkung auf; andere Serinproteasen, insbesondere Trypsin, werden nicht oder nur wenig gehemmt.

Die erfundungsgemäßen Verbindungen wurden beispielsweise auf ihre Wirksamkeit in folgenden Testen geprüft:

1. Kompetitive Hemmung von Thrombin in vitro

Die Thrombin-Hemmung einer Verbindung wurde detektiert in einem chromogenen Assay bei 37°C während 10 Minuten mit 0.29 U/ml Rinder-Thrombin (Behringwerke, Marburg) und 160 µM Chromozym TH (Boehringer Mannheim) als Substrat in einer 100 mM TRA-Pufferlösung pH 7.4, die 200 mM NaCl enthielt.

Eine IC₅₀ wurde als die Konzentration der Verbindung berechnet, die die enzymatische Aktivität des Kontroll-experimentes um 50% inhibierte.

2. Kompetitive Hemmung von Trypsin in vitro

Die Trypsin-Hemmung einer Verbindung wurde detektiert in einem chromogenen Assay bei 25°C während 20 Minuten mit 0.073 U/ml Rinder-Trypsin (Boehringer Mannheim) und 213 µM Chromozym TRY (Boehringer Mannheim) als Substrat in einer 100 mM TRIS /HCl-Pufferlösung pH 8.0, die 150 mM NaCl enthielt.

Eine IC₅₀ wurde als die Konzentration der Verbindung berechnet, die die enzymatische Aktivität des Kontroll-experimentes um 50% inhibierte.

Die nachfolgende Tabelle enthält die gefundenen Ergebnisse:

Tabelle

Verbindung (Beisp. Nr.)	Thrombin		Trypsin [µM]
	IC ₅₀	[µM]	
1	0.22	80	
2	0.19	16	
3	0.14	>100	
4	7.0	nicht bestimmt	
9	1.33	45	
10	0.066	7.1	
11	0.45	>100	
12	3.3	>100	

Aufgrund der vorstehend erwähnten pharmakologischen Eigenschaften der neuen Verbindungen, insbesondere durch deren Hemmung der Blutgerinnung und der dadurch gehemmten Entstehung von Thromben im arteriellen und venösen Gefäßsystem, können die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel (1) und deren physiologisch verträglichen Salze verwendet werden zur Therapie oder Prävention von Krankheiten wie Thrombose, Herzinfarkt, Gehirnschlag, Entzündung oder Arteriosklerose, sowie bei und nach klinischen Maßnahmen, bei denen thrombotische Komplikationen auftreten können, z. B. Bypass- und Hüft-Operationen und Angioplastie. Sie können allein oder in Kombination mit thrombolytischen Mitteln, wie Gewebe-Plasminogen-Aktivator (TPA), Streptokinase, Urokinase, und/oder anderen antithrombotischen Mitteln wie Aspirin, Thromboxan-A₂-Antagonisten, Thromboxan-Synthetase-Hemmern oder Fibrinogenrezeptor-(GP IIb-IIIa)-Antagonisten eingesetzt werden.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser Bolus-Gabe 0.1 bis 50 mg/kg, vorzugsweise 1 bis 20 mg/kg, und bei oraler Gabe 1 bis 100 mg/kg, vorzugsweise 5 bis 50 mg/kg, jeweils 1 bis 3 x täglich, sowie bei intravenöser Infusion von 0.01 bis 5.0 mg/kg/h, vorzugsweise 0.01 bis 0.1 mg/kg/h. Hierzu lassen sich die erfundungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel (1), gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z. B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragees, Kapseln, Oblaten, Pulver, Lösungen, Suspensionen, Emulsio-

nen, Sirupe, Suppositorien usw. einarbeiten.
Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Vorbemerkungen

- 5 Folgende Abkürzungen werden in den nachfolgenden Beispielen verwendet:
 Asp = L-Asparaginsäure
 Boc = tert. Butyloxycarbonyl
 Bzl = Benzyl
 10 Celite = Kieselgur
 DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
 DC = Dünnschichtchromatogramm
 DMSO = Dimethylsulfoxid
 Eq. = Equivalent
 15 EtOAc = Ethylacetat
 EtOH = Ethanol
 Glu = L-Glutaminsäure
 MeOH = Methanol
 THF = Tetrahydrofuran
 20 T_i = Innentemperatur
 Z = Benzyloxycarbonyl

Beispiel 1

25 1-[*(2S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-(Z)-penten-oyl]-4-methyl-piperidin \times HCl \times 0.5 H₂O \times 0.28 Diethylether*

a) 1-[Boc-Asp(OBzl)]-4-methyl-piperidin

- 30 Zu einer gekühlten ($T_i = -30^\circ\text{C}$) und gerührten Lösung von 36 g (111 mMol) Boc-Asp(OBzl)-OH und 13.4 ml (122 mMol) N-Methylmorpholin in 400 ml wasserfreiem THF tropft man, jeweils innerhalb 10 Minuten, 16.2 ml (125 mMol) Chlorameisensäure-isobutylester und nach 30 Minuten bei -30°C 14.4 ml (122 mMol) 4-Methyl-piperidin. Man lässt 2 Stunden bei -30°C nachröhren und dann über Nacht auf Raumtemperatur kommen. Man filtriert und dampft das Filtrat im Vakuum ein. Man löst den Eindampfrückstand in EtOAc, wäscht mit Wasser und 1%iger wäßriger Zitronensäure, trocknet die organische Lösung über Natriumsulfat, filtriert sie und dampft sie im Vakuum ein. Das erhaltene gelbe Öl kristallisiert man durch Zugabe von 200 ml Petrolether ($30-60^\circ\text{C}$). Ausbeute: 39.3 g (87% der Theorie)
 Schmelzpunkt: 95-98°C;
 $[\alpha]_D^2 = -58.4^\circ$ (c = 0.25; MeOH);
 40 C₂₂H₃₂N₂O₅:
 Ber.: C 65.32; H 7.97; N 6.93.
 Gef.: C 65.05; H 7.79; N 6.72.

b) 1-[H-Asp(OBzl)]-4-methyl-piperidin

- 45 Zu einer gerührten und mit Eis gekühlten Lösung von 39.3 g (97 mMol) 1-[Boc-Asp(OBzl)]-4-methyl-piperidin in 400 ml Methylenechlorid gibt man 240 ml (3.13 Mol) Trifluoressigsäure und röhrt 2 Stunden. Man dampft im Vakuum ein und verteilt den Eindampfrückstand zwischen Methylenchlorid und wäßriger Natriumbicarbonat-Lösung. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Das erhaltene Rohprodukt wird raschstmöglich weiter umgesetzt.
 50 Rohausbeute: 29.1 g (98% der Theorie), gelbes Öl;
 $[\alpha]_D^2 = -9.94^\circ$ (c = 0.815; MeOH)

c) 1-[*(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonyl)-Asp(OBzl)*]-4-methylpiperidin

- 55 Zu einer gerührten Lösung von 29 g (95 mMol) 1-[H-Asp(OBzl)]-4-methyl-piperidin und 16 ml (114 mMol) Triethylamin in 300 ml wasserfreiem Methylenchlorid gibt man unter Kühlung mit kaltem Wasser binnen 15 Minuten die Lösung von 24.8 g (95 mMol) 4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfochlorid in 150 ml wasserfreiem Methylenchlorid und röhrt 2.5 Tage bei Raumtemperatur. Man wäscht die Reaktionslösung dreimal mit je 250 ml Wasser, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, filtriert und dampft im Vakuum ein. Den braunen ölichen Eindampfrückstand reinigt man durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petrolether/EtOAc (2 : 1). Ausbeute: 43.7 g (86% der Theorie), gelbes zähes Öl;
 $[\alpha]_D^2 = +21.9^\circ$ (c = 0.315; MeOH)

d) 1-[*(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonyl)-Asp*]-4-methyl-piperidin

- 65 Man röhrt die Lösung von 43.6 g (80 mMol) 1-[*(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonyl)-Asp(OBzl)*]-4-methyl-piperidin und 165 ml 1N-Natronlauge in 440 ml EtOH 4 Stunden bei 40°C, gibt weitere 50 ml 1N-Natronlauge zu

und röhrt weitere 2 Stunden bei 40°C. Man versetzt mit 215 ml 1N-Salzsäure und kühlt in Eis ab, wobei Kristallisation erfolgt. Das erhaltene Kristallisat wird abfiltriert, mit Eiswasser gewaschen und über Nacht bei 60°C getrocknet.

Ausbeute: 30.7 g (85% der Theorie);

Schmelzpunkt 167 – 168.5°C;

$[\alpha]_D^2 = +34.8^\circ$ (c = 0.29; MeOH);

$C_{16}H_{21}Cl_2N_3O_5S$:

Ber.: C 43.84; H 4.83; N 9.59; Cl 16.18.

Gef.: C 43.53; H 4.79; N 9.45; Cl 16.57.

5

10

e) 1-[(2S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-4-hydroxybutanoyl]-4-methyl-piperidin

Zu einer gekühlten ($T_i = -20^\circ\text{C}$) und gerührten Lösung von 11 g (25 mMol) 1-[(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonyl)-Asp]-4-methyl-piperidin und 2.89 ml (26.3 mMol) N-Methyl-morpholin in 115 ml wasserfreiem THF tropft man innerhalb 10 Minuten 3.43 ml (26.3 mMol) Chlorameisensäure-isobutylester. Nach 30 Minuten filtriert man. Das Filtrat wird dann zu einer Lösung von 236 g (62.5 mMol) Natriumborhydrid in 20 ml Wasser bei einer Innentemperatur von max. $+5^\circ\text{C}$ zugetropft. Man röhrt 3 Stunden bei Raumtemperatur und neutralisiert dann durch Zugabe von 2N-Salzsäure unter Kühlung in Eis. Man gibt 200 ml gesättigte Kochsalz-Lösung zu und extrahiert zweimal mit je 200 ml EtOAc. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung und dann mit gesättigter Kochsalz-Lösung ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet, 15 filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Eindampfrückstand wird aus EtOH kristallisiert.

15

Ausbeute: 8.9 g (83% der Theorie);

Schmelzpunkt: 188 – 192°C;

$[\alpha]_D^2 = +99.2^\circ$ (c = 0.265; MeOH);

$C_{16}H_{23}Cl_2N_3O_4S$:

Ber.: C 45.29; H 5.46; N 9.90; Cl 16.71.

25

Gef.: C 44.92; H 5.47; N 9.61; Cl 16.50.

Ber.: Molpeak M⁺ = 423/425/427 (Cl₂).

Gef.: Molpeak M⁺ = 423/425/427 (Cl₂).

30

f) 1-[(2S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-4-oxo-butanoyl]-4-methyl-piperidin

Zu einer gerührten Lösung von 2.0 g (4.71 mMol) 1-[(2S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-4-hydroxybutanoyl]-4-methyl-piperidin und von 2.0 ml (14.13 mMol) Triethylamin in 12 ml wasserfreiem DMSO tropft man bei $T_i = +15^\circ\text{C}$ unter Eiskühlung die Lösung von 2.25 g (14.13 mMol) Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex in 12 ml wasserfreiem DMSO. Nach 10 Minuten gießt man auf Eiswasser und extrahiert mehrmals mit Methylenchlorid. Die organische Phase wird mit 0.5-molarer wäßriger Kaliumhydrogensulfat-Lösung und mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Eindampfrückstand wird durch Säulenchromatographie an Aluminiumoxid (Aktivitätsstufe II/III) mit EtOAc/EtOH (10 : 1) gereinigt.

35

Ausbeute: 1.4 g (70% der Theorie);

Schmelzpunkt 135 – 137°C;

$[\alpha]_D^2 = +89.1^\circ$ (c = 1.01; EtOH);

$C_{16}H_{21}Cl_2N_3O_4S$:

Ber.: Molpeak M⁺ = 421/423/425 (Cl₂).

45

Gef.: Molpeak M⁺ = 421/423/425 (Cl₂).

Die Oxidation kann auch durch Zugabe von 1.5 Eq. Pyridiniumchlorochromat zu einer Lösung des Alkohols in wasserfreiem Methylenchlorid, 5 Stunden Röhren bei 20°C, Filtration und Eindampfen im Vakuum durchgeführt werden; die anschließende Reinigung erfolgt dann wie vorstehend beschrieben.

50

Ausbeute: 59% der Theorie;

$C_{16}H_{21}Cl_2N_3O_4S$:

Ber.: Molpeak M⁺ = 421/423/425 (Cl₂).

Gef.: Molpeak M⁺ = 421/423/425 (Cl₂).

55

g)
1-[(2S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-4-(Z)-penten-oyl]-4-methyl-piperidin und

1-[(2S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzol-sulfonamido)-5-(imidazo-[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-4-(E)-penten-oyl]-4-methyl-piperidin

60

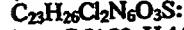
Zu 6.6 g (15.4 mMol) (Imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl-methyl)-triphenylphosphonium-chlorid vom Schmelzpunkt 275°C [hergestellt aus 2-Chlormethyl-imidazo[1,2-a]pyrimidin und Triphenylphosphin in Acetonitril] in 150 ml wasserfreiem THF gibt man bei $T_i = -70^\circ\text{C}$ unter Röhren und unter trockenem Stickstoff 4.0 g (35.5 mMol) Kalium-tert.butylat. Man röhrt die gelbfarbige Lösung 15 Minuten bei -70°C , tropft dann zügig die Lösung von 5.0 g (11.84 mMol) 1-[(2S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-4-oxo-butanoyl]-4-methyl-piperidin in 50 ml wasserfreiem THF zu, und läßt auf Raumtemperatur kommen. Nach 4 Stunden gießt man auf Eiswasser und extrahiert mehrmals mit EtOAc. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, und im Vakuum eingedampft. Der Eindampfrückstand wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel zunächst mit

65

EtOAc, dann mit EtOAc/EtOH (10 : 1) gereinigt. Zuerst wird das (Z)-Isomer ($R_f = 0.53$), danach das (E)-Isomer ($R_f = 0.30$; DC-System: EtOAc/EtOH (10 : 1)) eluiert.

(Z)-Isomer: Ausbeute: 0.43 g (6.8% der Theorie);
Schmelzpunkt: 192 – 195°C (aus Ether);

- 5 $[\alpha]_D^2 = +17.8^\circ$ (c = 0.40; MeOH);
400 MHz-¹H-NMR (d₆-DMSO); Rotamere A (63%) und B (37%); olefinische Protonen H_α 6.47 (d; A) bzw. 6.43 (d; B) und H_β 5.79 (dt; A) bzw. 5.73 (dt; B) ppm; J = 11.7 Hz (= cis)



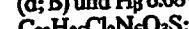
Ber.: C 51.39; H 4.88; N 15.64; Cl 13.19.

- 10 Gef.: C 51.32; H 4.83; N 15.28; Cl 13.03.

Ber.: Molpeak (M + H)⁺ = 537/539/541 (Cl₂).

Gef.: Molpeak (M + H)⁺ = 537/539/541 (Cl₂).
(E)-Isomer: Ausbeute: 2.38 g (37.4% der Theorie);
Schmelzpunkt: 100 – 104°C (aus Ether);

- 15 $[\alpha]_D^2 = +105.2^\circ$ (c = 0.27; MeOH);
400 MHz-¹H-NMR (d₆-DMSO); Rotamere A (56%) und B (44%); olefinische Protonen: H_α 6.58 (d; A) bzw. 6.52 (d; B) und H_β 6.68 (dt; A) bzw. 6.52 (dt; B) ppm; J = 15.7 Hz (= trans).



Ber.: C 51.39; H 4.88; N 15.64; Cl 13.19.

- 20 Gef.: C 51.04; H 5.15; N 5.25; Cl 12.89.

Ber.: Molpeak (M + H)⁺ = 537/539/541 (Cl₂).

Gef.: Molpeak (M + H)⁺ = 537/539/541 (Cl₂).

- 25 ^{h)}
25 1-[(2S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-(Z)-penten-oyl]-4-methyl-piperidin × HCl × 0.5 H₂O × 0.28 Diethylether

Man erhitzt 0.33 g (0.614 mMol) 1-[(2S)-2-(4-Amino-3,5-dichlorbenzolsulfonamido)-5-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-4-(Z)-penten-oyl]-4-methyl-piperidin zusammen mit 0.20 ml 80%igem wäßrigem Hydrazin-Hydrat in

- 30 5 ml EtOH 5.5 Stunden unter Rückfluß. Im DC (Kieselgel; Methylenechlorid/MeOH/konz. Ammoniak = 50 : 10 : 0.2) ist neben dem Hauptprodukt ($R_f = 0.44$) noch Ausgangsprodukt ($R_f = 0.95$; blaue Fluoreszenz) zu erkennen. Man dampft im Vakuum ein, löst den Eindampfrückstand in Toluol, dampft wieder ein, und wiederholt diese Prozedur mehrmals. Der erhaltene Eindampfrückstand wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel (System wie für DC) gereinigt. Aus den vereinigten einheitlichen Fraktionen erhält man durch Eindampfen im Vakuum 0.25 g (76% der Theorie) der Base, die man mit etherischer Salzsäure in das Hydrochlorid überführt.

- 35 Ausbeute: 0.19 g (54.5% der Theorie);
Schmelzpunkt: 140°C;

$[\alpha]_D^2 = +15.8^\circ$ (c = 0.26; MeOH);



Ber.: C 44.67; H 5.50; N 14.80; Cl 18.73.

- 40 Gef.: C 44.31; H 5.55; N 14.88; Cl 18.23.
Ber.: Molpeak (M + H)⁺ = 501/503/505 (Cl₂).
Gef.: Molpeak (M + H)⁺ = 501/503/505 (Cl₂).

Beispiel 2

- 45 1-[(2S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-(E)-penten-oyl]-4-methyl-piperidin × HCl × H₂O

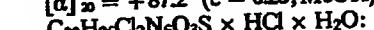
- 50 Hergestellt analog Beispiel 1h aus 1.40 g (2.6 mMol) 1-[(2S)-2-(4-Amino-3,5-dichlorbenzolsulfonamido)-5-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-4-(E)-penten-oyl]-4-methyl-piperidin (Beispiel 1g) mit 0.50 ml 80%igem wäßrigem Hydrazin-Hydrat in 30 ml EtOH durch Erhitzen 8 Stunden unter Rückfluß.

- Ausbeute: 1.03 g (71% der Theorie);
DC, Kieselgel, Methylenchlorid/MeOH/konz. Ammoniak (5 : 1 : 0.02):

$R_f = 0.33$;

Schmelzpunkt: 160°C (Zers.);

$[\alpha]_D^2 = +87.2^\circ$ (c = 0.25; MeOH)



Ber.: C 43.21; H 5.26; N 15.11; Cl 19.13.

- 55 Gef.: C 43.16; H 5.41; N 14.95; Cl 19.06.
Ber.: Molpeak (M + H)⁺ = 501/503/505 (Cl₂).
Gef.: Molpeak (M + H)⁺ = 501/503/505 (Cl₂).

Beispiel 3

- 65 1-[(2S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin × HCl × 1.5 H₂O

Man hydriert 0.50 g (0.93 mMol) 1-[(2S)-2-(4-Amino-3,5-dichlorbenzol-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-(E)-pentenoyl]-4-methyl-piperidin \times HCl \times H₂O (Beispiel 2; R_f = 0.65) in 25 ml EtOH an 50 mg Palladium-Kohle (10%) 2.5 Stunden bei 20°C und 3.4 bar (50 psi). Man filtriert über Celite und dampft das Filtrat im Vakuum ein. Der Eindampfrückstand wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit EtOAc/EtOH/konz. Ammoniak (5 : 2 : 0.02) gereinigt. Die erhaltene Base (0.45 g; R_f = 0.29) wird mit etherischer Salzsäure ins Hydrochlorid übergeführt.

Ausbeute: 0.34 g (65% der Theorie);

Schmelzpunkt: 150°C;

$[\alpha]_D^2 = +73.2^\circ$ (c = 0.265; MeOH);

C₂₀H₂₈Cl₂N₆O₃S \times HCl \times 1.5 H₂O:

Ber.: C 42.37; H 5.69; N 14.83; Cl 18.76.

Gef.: C 42.06; H 5.55; H 14.36; Cl 19.12.

Ber.: Molpeak M⁺ = 502/504/506 (Cl₂).

Gef.: Molpeak M⁺ = 502/504/506 (Cl₂).

5

Beispiel 4

1-[(2S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-6-(2-amino-imidazol-4-yl)-5-(Z)-hexen-oyl]-4-methyl-piperidin

15

a) 1-[Z-Glu(OMe)]-4-methyl-piperidin

Hergestellt analog Beispiel 1a aus Z-Glu(OMe)-OH und 4-Methylpiperidin in THF.

Ausbeute: 76.3% der Theorie, fast farbloses Öl;

DC, Kieselgel, Petrolether/EtOAc (1 : 1); R_f = 0.39.

20

b) 1-[H-Glu(OMe)]-4-methyl-piperidin

Man röhrt 33 g (87.7 mMol) 1-[Z-Glu(OMe)]-4-methyl-piperidin in 100 ml Eisessig, tropft unter Eiskühlung 200 ml 33%ige Bromwasserstoff/Eisessig-Lösung zu und röhrt 1.5 Stunden bei Raumtemperatur. Man dampft im Vakuum bei einer Badtemperatur von 35°C ein und verteilt den Eindampfrückstand zwischen Ether und wenig Wasser. Zur sauren wäßrigen Phase gibt man zur Neutralisation festes Natriumbicarbonat und extrahiert mehrfach mit EtOAc. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Das erhaltene Rohprodukt wird raschstmöglich weiter umgesetzt.

Rohausbeute: 18.2 g (85.7% der Theorie), fast farbloses Öl;

DC, Kieselgel, EtOAc/MeOH/konz. Ammoniak (5 : 1 : 0.01); R_f = 0.36.

30

35

c) 1-[(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonyl)-Glu(OMe)]-4-methyl-piperidin

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 18.0 g (74.3 mMol) 1-[H-Glu(OMe)]-4-methyl-piperidin und 21.3 g (81.7 mMol) 4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfoxchlorid in Methylenchlorid in Gegenwart von 12.5 ml (89.2 mMol) Triethylamin.

Ausbeute: 23 g (66.4% der Theorie);

Schmelzpunkt: 125–127°C;

DC, Kieselgel, Petrolether/EtOAc (1 : 1); R_f = 0.41.

40

45

d) 1-[(2S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-hydroxy-pentanoyl]-4-methyl-piperidin

Zur gerührten Lösung von 8.0 g (17.1 mMol) 1-[(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonyl)-Glu(OMe)]-4-methyl-piperidin in 150 ml Ether, 50 ml THF und 1.04 ml (25.65 mMol) MeOH gibt man bei Raumtemperatur unter trockenem Stickstoff 0.65 g (25.65 mMol) Lithiumborhydrid zu (Gasentwicklung; leicht exotherm). Man röhrt 2.5 Stunden bei Raumtemperatur und hydrolysiert vorsichtig durch Zutropfen von 1N-Salzsäure. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Eindampfrückstand wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petrolether/EtOAc (1 : 2) gereinigt.

Ausbeute: 6.3 g (83.8% der Theorie), Schaum;

50

DC: R_f = 0.26;

C₁₇H₂₅Cl₂N₃O₄S:

Ber.: Molpeak M⁺ = 437/439/441 (Cl₂).

Gef.: Molpeak M⁺ = 437/439/441 (Cl₂).

55

60

e) 1-[(2S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-oxo-pentanoyl]-4-methyl-piperidin

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 6.0 g (13.69 mMol) 1-[(2S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-hydroxy-pentanoyl]-4-methyl-piperidin in 35 ml DMSO und 5.8 ml (41.07 mMol) Triethylamin unter Stickstoff mit 6.5 g (41.07 mMol) Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex, gelöst in 35 ml DMSO.

65

Ausbeute: 2.9 g (48.6% der Theorie);

Schmelzpunkt: 145–147°C (aus Ether);

DC, Kieselgel, Petrolether/EtOAc (1 : 2); R_f = 0.52;



Ber.: C 46.79; H 5.31; N 9.63; Cl 16.25.

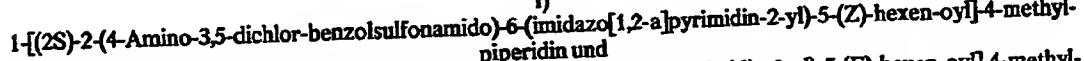
Gef.: C 46.75; H 5.32; N 9.62; Cl 16.02.

Ber.: Molpeak $M^+ = 435/437/439$ (Cl_2).Gef.: Molpeak $M^+ = 435/437/439$ (Cl_2).

- 5 Die Oxidation kann auch durch Rühren einer Lösung des Alkohols in wasserfreiem Chloroform mit einem 20fachen Gewichtsüberschuss an aktiviertem Mangandioxid bei Raumtemperatur (24 Stunden) durchgeführt werden, wobei jedoch eine gewisse Menge Alkohol übrig bleibt, welcher auch durch Erhitzen unter Rückfluß (2 Stunden) nicht oxidiert wird.

- 10 Ausbeute: 43.5% der Theorie;
Schmelzpunkt: 142–145°C.

f)



piperidin und

- 15 1-[(2S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-6-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-5-(E)-hexen-oyl]-4-methyl-

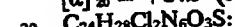
piperidin

- 20 Man legt 2.9 g (6.65 mMol) 1-[(2S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-oxo-pentanoyl]-4-methyl-piperidin in 40 ml wasserfreiem THF unter trockenem Stickstoff unter Rühren vor und gibt erst die Lösung von 3.43 g (7.98 mMol) (imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl-methyl)-triphenylphosphonium-chlorid in 40 ml wasserfreiem EtOH und dann bei $T_i = +10^\circ\text{C}$ 1.21 g (7.98 mMol) DBU zu. Man führt 24 Stunden bei Raumtemperatur, dampft im Vakuum ein, verteilt den Eindampfrückstand zwischen Wasser und EtOAc, trocknet und filtriert die organische Phase, und dampft sie im Vakuum ein. Der Eindampfrückstand wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit EtOAc/EtOH (20 : 1) gereinigt.

25 (Z)-Isomer ($R_f = 0.54$):

Ausbeute: 0.91 g (24.9% der Theorie);

Schmelzpunkt: 100°C (aus Petrolether/Ether);

[α] $_\text{D}^{25} = +84.5^\circ$ ($c = 0.11$; MeOH);Ber.: Molpeak $(M + H)^+ = 551/553/555$ (Cl_2).Gef.: Molpeak $(M + H)^+ = 551/553/555$ (Cl_2).(E)-Isomer ($R_f = 0.42$):

Ausbeute: 1.44 g (39.3% der Theorie);

Schmelzpunkt: 130°C (aus Ether);

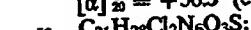
[α] $_\text{D}^{25} = +130.4^\circ$ ($c = 0.23$; MeOH);Ber.: Molpeak $(M + H)^+ = 551/553/555$ (Cl_2).Gef.: Molpeak $(M + H)^+ = 551/553/555$ (Cl_2)

g)

- 40 1-[(2S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-6-(2-amino-imidazol-4-yl)-5-(Z)-hexen-oyl]-4-methyl-piperidin

- 45 Hergestellt analog Beispiel 1h aus 1-[(2S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-6-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-5-(Z)-hexen-oyl]-4-methyl-piperidin und 80%igem wäßrigem Hydrazin-Hydrat in EtOH. Dabei tritt zu ca. 50% Umlagerung zum (E)-Isomer (siehe Beispiel 5) ein.

Ausbeute: 30.4% der Theorie, Schaum;

DC, Kieselgel, EtOAc/EtOH/konz. Ammoniak (5 : 1 : 0.01): $R_f = 0.53$;[α] $_\text{D}^{25} = +56.3^\circ$ ($c = 0.135$; MeOH);Ber.: Molpeak $(M + H)^+ = 515/517/519$ (Cl_2).Gef.: Molpeak $(M + H)^+ = 515/517/519$ (Cl_2)

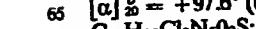
Beispiel 5

- 55 1-[(2S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-6-(2-amino-imidazol-4-yl)-5-(E)-hexen-oyl]-4-methyl-piperidin

- 60 Hergestellt analog Beispiel 1h aus 1-[(2S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-6-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-5-(E)-hexen-oyl]-4-methyl-piperidin (Beispiel 4f) und 80%igem wäßrigem Hydrazin-Hydrat in EtOH. Umlagerung zum (Z)-Isomer wird nicht beobachtet.

Ausbeute: 23.4% der Theorie;

Schmelzpunkt: 100°C (aus Ether);

DC, Kieselgel, EtOAc/EtOH/konz. Ammoniak (5 : 1 : 0.01): $R_f = 0.42$;[α] $_\text{D}^{25} = +97.6^\circ$ ($c = 0.21$; MeOH);Ber.: Molpeak $(M + H)^+ = 515/517/519$ (Cl_2).Gef.: Molpeak $(M + H)^+ = 515/517/519$ (Cl_2)

Versucht man, die Base ins Hydrochlorid zu überführen, erfolgt teilweise Cyclisierung (siehe Beispiel 6).

Beispiel 6

1-[(2S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-6-(2-amino-imidazol-4-yl)-5-(E)-hexen-oyl]-4-methyl-piperidin (I) \times HCl und

1-[(2S)-1-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonyl)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-piperidin-2-yl]-carbonyl]-4-methyl-piperidin (II) \times HCl

Man löst 1-[(2S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-6-(2-amino-imidazol-4-yl)-5-(E)-hexen-oyl]-4-methyl-piperidin (I) (Beispiel 5) in EtOH, fügt etherische Salzsäure bis zur sauren Reaktion zu und dampft im Vakuum ein. Man erhält laut DC [Kieselgel, EtOAc/EtOH/konz. Ammoniak (5 : 1 : 0.01)] ein Gemisch vom Schmelzpunkt 120°C, bestehend aus je ca. 50% (I)-Hydrochlorid ($R_f = 0.42$) und (II)-Hydrochlorid ($R_f = 0.18$) mit gleichen Molpeaks.

15

Beispiel 7

1-[(2S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-6-(2-amino-imidazol-4-yl)-hexanoyl]-4-methyl-piperidin \times HCl

20

Man hydriert 0.22 g (0.43 mMol) 1-[(2S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-5-(E)-hexen-oyl]-4-methyl-piperidin (Beispiel 5) in 20 ml EtOH an 30 mg Palladium-Kohle (10%) insgesamt 5 Stunden bei 20°C und 3.4 bar (50 psi), wobei man wegen des schleppenden Fortgangs der Hydrierung nach 2.5 Stunden weitere 50 mg Katalysator und nach 4 Stunden 0.5 ml 1N-Salzsäure zusetzt. Man filtriert über Celite und dampft das Filtrat im Vakuum ein. Der Eindampfrückstand wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Methylenechlorid/MeOH/konz. Ammoniak (50 : 10 : 0.4) gereinigt. Die erhaltene Base wird mit etherischer Salzsäure ins Hydrochlorid übergeführt.

25

Ausbeute: 0.14 g (59% der Theorie);

Schmelzpunkt: 130°C;

$[\alpha]_D^{25} = +60.0^\circ$ ($c = 0.20$; MeOH);

30

$C_{21}H_{30}Cl_2N_6O_3S \times HCl$:

Ber.: Molpeak $M^+ = 516/518/520$ (Cl_2).

Gef.: Molpeak $M^+ = 516/518/520$ (Cl_2).

Beispiel 8

35

1-[rac-5-(2-Amino-imidazol-4-yl)-2-(chinolin-8-sulfonamido)-4-(E)-penten-oyl]-4-methyl-piperidin \times 2 HCl \times 0.5 H₂O

40

a) rac-N-Boc-2-amino-butyrolacton

Zu einer gerührten Lösung von 70 g (384 mMol) rac- α -Amino- γ -butyrolacton-hydrobromid in 1000 ml Dioxan/Wasser (2 : 1) tropft man unter Kühlung mit Eis 107 ml (769 mMol) Triethylamin. Nach 10 Minuten tropft man bei $T_i = 0^\circ C$ die Lösung von 92.2 g (422 mMol) Pyrokohlensäure-di-tert.butylester in 30 ml Dioxan zu, röhrt 6 Stunden bei 0°C und über Nacht bei Raumtemperatur.

45

Man dampft im Vakuum ein und verröhrt den Eindampfrückstand mit eiskaltem Wasser. Man filtriert den Niederschlag ab und trocknet ihn.

Ausbeute: 58 g (75% der Theorie);

Schmelzpunkt: 115–118°C;

50

$C_9H_{15}NO_5$:

Ber.: C 53.72; H 7.51; N 6.96.

Gef.: C 53.81; H 7.52; N 6.93.

b) 1-[rac-N-Boc-2-amino-4-hydroxy-butanoyl]-4-methyl-piperidin

55

Man erwärmt die Lösung von 45 g (223 mMol) rac-N-Boc-2-aminobutyrolacton und 145 ml (1230 mMol) 4-Methyl-piperidin in 450 ml Dioxan 2 Stunden unter Rückfluß. Man dampft im Vakuum ein und verteilt den Rückstand zwischen Ether und 0.5 M wäßrige Kaliumhydrogensulfat-Lösung. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Eindampfrückstand wird aus Petrolether kristallisiert.

60

Ausbeute: 64.7 g (96% der Theorie);

Schmelzpunkt: 87–90°C;

$C_{15}H_{28}N_2O_4$:

Ber.: C 59.98; H 9.40; N 9.33.

65

Gef.: C 60.30; H 9.50; N 9.22.

c) 1-[rac-N-Boc-2-amino-4-oxo-butanoyl]-4-methyl-piperidin

Zu einer gerührten Lösung von 10 g (33.3 mMol) 1-[rac-N-Boc-2-amino-4-hydroxy-butanoyl]-4-methyl-piperidin und 14 ml (99.9 mMol) Triethylamin in 67 ml wasserfreiem DMSO tropft man bei $T_i = +15^\circ\text{C}$ die Lösung von 15.9 g (99.9 mMol) Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex in 80 ml wasserfreiem DMSO. Nach 30 Minuten gießt man die Reaktionslösung auf Eis. Man extrahiert mit EtOAc, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Kaliumhydrogensulfat-Lösung und mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und dampft im Vakuum ein. Der Eindampfrückstand wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petrolether/EtOAc (1 : 1) gereinigt.

Ausbeute: 7.5 g (75% der Theorie);
Schmelzpunkt: 75–77°C (Petrolether);
 $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$:
Ber.: C 60.38; H 8.78; N 9.39.
Gef.: C 60.36; H 8.83; N 9.36.

Die Oxidation kann auch mit aktiviertem Mangandioxid (6facher Gewichts-Überschuss) in wasserfreiem Dioxan bei 100–120°C innerhalb 7 Stunden durchgeführt werden.
Ausbeute: 23% der Theorie;
Ber.: Molpeak $M^+ = 298$.
Gef.: Molpeak $M^+ = 298$.

d) 1-[rac-N-Boc-2-amino-5-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-4-(E)-penten-oyl]-4-methyl-piperidin

Zu 5.61 g (13.07 mMol) (Imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl-methyl)triphenylphosphonium-chlorid in 30 ml wasserfreiem THF gibt man bei $T_i = -65^\circ\text{C}$ unter Rühren und unter trockenem Stickstoff 3.83 g (30.15 mMol) Kalium-tert.butylat. Man röhrt die gelbfarbige Lösung 15 Minuten bei $T_i = -65^\circ\text{C}$ und tropft dann zügig die Lösung von 3.0 g (10.05 mMol) 1-[rac-N-Boc-2-amino-4-oxo-butanoyl]-4-methyl-piperidin in 128 ml wasserfreiem THF zu. Man röhrt 30 Minuten bei -30°C und über Nacht bei Raumtemperatur. Man gießt das rotbraun gefärbte Reaktionsgemisch in eiskaltes Wasser, sättigt die wäßrige Phase mit Kochsalz und extrahiert mehrmals mit EtOAc. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Eindampfrückstand wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit EtOAc/EtOH (10 : 1) gereinigt.

Ausbeute: 1.11 g (26.7% der Theorie);
Schmelzpunkt: 182–184°C (Ether);
 $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_4$:
Ber.: C 63.90; H 7.56; N 16.94.
Gef.: C 63.69; H 7.65; N 16.58.

e) 1-[rac-2-Amino-5-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-4-(E)-penten-oyl]-4-methyl-piperidin $\times 2\text{CF}_3\text{COOH} \times 0.5\text{H}_2\text{O}$

Zu einer bei 0°C gerührten Lösung von 1.11 g (2.66 mMol) 1-[rac-N-Boc-2-amino-5-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-4-(E)-penten-oyl]-4-methyl-piperidin in 20 ml Methylenechlorid gibt man 6.5 ml Trifluoressigsäure. Nach 2.5 Stunden bei 20°C dampft man im Vakuum ein.
Ausbeute: 1.36 g (93% der Theorie), Schaum;
Schmelzpunkt: 80°C;
 $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O} \times 2\text{CF}_3\text{COOH} \times 0.5\text{H}_2\text{O}$:
Ber.: C 45.82; H 4.76; N 12.72.
Gef.: C 45.91; H 4.87; N 12.48.

f) 1-[rac-2-(Chinolin-8-sulfonamido)-5-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-4-(E)-penten-oyl]-4-methyl-piperidin

Zu einer gerührten Lösung von 0.31 g (0.725 mMol) 1-[rac-2-Amino-5-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-4-(E)-penten-oyl]-4-methyl-piperidin $\times 2\text{CF}_3\text{COOH} \times 0.5\text{H}_2\text{O}$ und 0.4 ml (2.9 mMol) Triethylamin in 10 ml Methylenechlorid gibt man bei 20°C 0.165 g (0.725 mMol) Chinolin-8-sulfochlorid. Nach 20 Stunden schüttet man mit Wasser aus. Die organische Phase wird getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Eindampfrückstand wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit EtOAc/MeOH (5 : 1) gereinigt.
Ausbeute: 0.26 g (69% der Theorie), Schaum;
 $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$:
Ber.: Molpeak $M^+ = 504$.
Gef.: Molpeak $M^+ = 504$.

g) 1-[rac-5-(2-Amino-imidazol-4-yl)-2-(chinolin-8-sulfonamido)-4-(E)-penten-oyl]-4-methyl-piperidin $\times 2\text{HCl} \times 0.5\text{H}_2\text{O}$

Hergestellt analog Beispiel 1h aus 0.23 g (0.456 mMol) 1-[rac-2-(Chinolin-8-sulfonamido)-5-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-4-(E)-penten-oyl]-4-methyl-piperidin mit 0.1 ml 80%igem wäßrigem Hydrazin-Hydrat durch Erhitzen in 3.5 ml EtOH 8 Stunden unter Rückfluß.
Ausbeute: 0.14 g (63% der Theorie);
Schmelzpunkt: 160°C;

$C_{23}H_{28}N_6O_3S \times 2 HCl \times 0.5 H_2O$.
 Ber.: C 50.18; H 5.68; N 15.26.
 Gef.: C 50.49; H 6.08; N 14.81.
 Ber.: Molpeak $(M + H)^+ = 469$.
 Gef.: Molpeak $(M + H)^+ = 469$.

5

Beispiel 9

¹⁻
 $(2S)-5-(2\text{-Amino-imidazol-4-yl})-2-[(3\text{-R,S})-3\text{-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-sulfonamido}]4-(Z)\text{-penten-oyl}-(2R,4R)\text{-4-methyl-piperidin-2-carbonsäure-ethylester} \times 1.3 HCl$

a) 1-[Boc-Asp(OBz)]-(2R,4R)-4-methyl-piperidin-2-carbonsäure-ethylester

Man gibt 8.5 g (26 mMol) Boc-Asp(OBz)-OH, 5.0 g (29 mMol) (2R,4R)-4-Methyl-piperidin-2-carbonsäure-ethylester [K_{p_6} : 76–77°C; $[\alpha]_D^{25} = -22.5^\circ$ (c = 1.04; EtOH); GC-MS: 97.8% trans-(2R,4R), 2.2% cis-(2R,4S)], 6.4 g (31 mMol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid und eine kleine Spatelspitze 1-Hydroxy-1H-benzotriazol in 150 ml Toluol + 20 ml THF und röhrt 18 Stunden bei Raumtemperatur. Man filtriert, dampft das Filtrat im Vakuum ein und reinigt den Eindampfrückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petrolether/EtOAc (2 : 1).

Ausbeute: 12.4 g (100% der Theorie), Öl;

$[\alpha]_D^{25} = -28.6^\circ$ (c = 1.015; EtOH);

$C_{25}H_{36}N_2O_7$:

Ber.: Molpeak $M^+ = 476$.

Gef.: Molpeak $M^+ = 476$.

15

20

25

b) 1-[H-Asp(OBz)]-(2R,4R)-4-methyl-piperidin-2-carbonsäure-ethylester

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 1-[Boc-Asp(OBz)]-(2R,4R)-4-methyl-piperidin-2-carbonsäure-ethylester und Trifluoressigsäure in Methylenchlorid, wobei das Eindampfen im Vakuum bei max. +30°C durchgeführt wird.

Ausbeute: 100% der Theorie, Öl.

30

c) 1-[(3-Methyl-chinolin-8-sulfonyl)-Asp(OBz)]-(2R,4R)-4-methyl-piperidin-2-carbonsäure-ethylester

Zu einer gerührten Lösung von 9.5 g (25 mMol) 1-[H-Asp(OBz)]-(2R,4R)-4-methyl-piperidin-2-carbonsäure-ethylester und 4.2 ml (30 mMol) Triethylamin in 100 ml wasserfreiem Methylenchlorid tropft man bei 20°C die Lösung von 6.1 g (25 mMol) 3-Methyl-chinolin-8-sulfochlorid in 50 ml wasserfreiem Methylenchlorid und röhrt 24 Stunden. Man wäscht die Reaktionslösung mit verdünnter Kaliumhydrogensulfat-Lösung und mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und dampft im Vakuum ein. Der Eindampfrückstand wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petrolether/EtOAc (2 : 1) gereinigt.

Ausbeute: 12.8 g (87% der Theorie), Öl;

$[\alpha]_D^{25} = +27.7^\circ$ (c = 1.075; EtOH);

$C_{30}H_{35}N_3O_7S$:

Ber.: Molpeak $M^+ = 581$.

Gef.: Molpeak $M^+ = 581$.

35

40

45

d)

1-[(3-R,S)-3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-sulfonyl]-Asp-(2R,4R)-4-methyl-piperidin-2-carbonsäure-ethylester

10.9 g (18.7 mMol) 1-[(3-Methyl-chinolin-8-sulfonyl)-Asp-(OBz)]-(2R,4R)-4-methyl-piperidin-2-carbonsäure-ethylester werden in 180 ml Eisessig an 1.7 g Platindioxid 40 Minuten bei 20°C und 3.4 bar (50 psi) hydriert. Eine DC-Probe [Kieselgel, Petrolether/EtOAc (1 : 1)] zeigt die Abwesenheit des Ausgangsproduktes ($R_f = 0.59$) und die Anwesenheit eines neuen Zwischenproduktes ($R_f = 0.84$) an, das laut Massenspektrum 1-[(3-R,S)-3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-sulfonyl]-Asp(OBz)]-(2R,4R)-4-methyl-piperidin-2-carbonsäure-ethylester darstellt.

$C_{30}H_{39}N_3O_7S$:

Ber.: Molpeak $M^+ = 585$;

Gef.: Molpeak $M^+ = 585$.

Man filtert vom Platindioxid ab, gibt 2.0 g Palladium-Kohle (10%) zu und hydriert 60 Minuten bei 20°C und 3.4 bar. Eine DC-Probe [Kieselgel, EtOAc/MeOH/HOAc (10 : 1 : 0.01)] zeigt die Abwesenheit des Zwischenproduktes ($R_f = 0.88$) und die Anwesenheit eines neuen Produktes ($R_f = 0.49$) an. Man filtriert, dampft das Filtrat im Vakuum ein, löst den Eindampfrückstand mehrmals in Toluol, dampft ihn jeweils wieder ein, und verreibt ihn mit Petrolether (30–60°C).

Ausbeute: 8.4 g (90% der Theorie), Schaum;

Schmelzpunkt: 50°C;

$[\alpha]_D^{25} = -12.5^\circ$ (c = 0.255; EtOH);

$C_{23}H_{33}N_3O_7S$:

55

60

65

Ber.: C 55.74; H 6.71; N 8.48.
Gef.: C 56.04; H 7.11; N 8.19.
Ber.: Molpeak M⁺ = 495.
Gef.: Molpeak M⁺ = 495.

5 e)
 1-[(2S)-2-[(3-R,S)-3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-8-sulfonamido]-4-hydroxy-butanoyl]-(2R,4R)-4-methyl-pi-
 peridin-2-carbonsäure-ethylester

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 1-[(3-R,S)-3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-sulfonyl]-Asp-(2R,4R)-4-methyl-piperidin-2-carbonsäure-ethylester über das gemischte Anhydrid durch Reduktion mit Natriumborhydrid und säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel mit Petrolether/EtOAc(2:1). Ausbeute: 77% der Theorie; Öl;

$[\alpha]_D^{25} = +133.8^\circ$ ($c = 0.305$, EtOH);
 C₂₃H₃₅N₃O₆S:
 Ber.: Molpeak(M+H)⁺ = 482.
 S-f. Molpeak(M+H)⁺ = 482.

20 1-[(2S)-2-[(3-R,S)-3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-sulfonamido]-4-oxo-butanoyl]-(2R,4R)-4-methyl-piperidin-2-carbonsäure-ethylester

Hergestellt analog Beispiel 7c aus 1-[(2S)-2-[(3-R,S)-3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-sulfonamido]-4-hydroxy-butanoyl]-{2(R,4R)-4-methyl-piperidin-2-carbonsäure-ethylester mit Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex in CH_2Cl_2 -Cyclohexan-Lösung unter Zusatz von Triethylamin.

25 DMSO in Gegenwart von Triethylaluminium
Ausbeute: 76% der Theorie, Öl;
 $[\alpha]_D^{20} = +35.3^\circ$ ($c = 0.405$; EtOH);
 $C_2N_3Na_6S$:
Ber.: Molpeak $M^+ = 479$.
26 Gef.: Molpeak $M^+ = 479$.

35 g)
 1-[(2S)-5-(Imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-2-[(3-R,S)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-sulfonamido]-4-(Z)-pentenoyl]-2(R,4R)-4-methyl-piperidin-2-carbonsäure-ethylester und
 1-[(2S)-5-(Imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-2-[(3-R,S)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-sulfonamido]-4-(E)-penten-oyl]-2(R,4R)-4-methyl-piperidin-2-carbonsäure-ethylester

Hergestellt analog Beispiel 4f aus 1-[(2S)-2-[(3-R,S)-3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-sulfonamido]-4-oxo-butanoyl]-(2R,4R)-4-methyl-piperidin-2-carbonsäure-ethylester mit (Imidazol[1,2-a]pyrimidin-2-ylido)-triphenylphosphonium-chlorid in THF/EtOH (1 : 1) und DBU sowie durch säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel mit EtOAc/EtOH (20 : 1).
 40 (2) Isomer (DC Kieselgel Toluol/EtOAc/EtOH (4 : 2 : 0.5):

R_f = 0.29); Ausbeute: 24.1% der Theorie, Schaum;

45 $[\alpha]_D^{\text{D}} = +90.1^\circ$ ($c = 0.325$; EtOH)
 $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$:
 $-M_1 + 0.4 \cdot M_2 - 595$

Ber.: Molpeak ($M + H$)⁺ = 595.
 Gef.: Molpeak ($M + H$)⁺ = 595.
 (E)-Isomer ($R_f = 0.17$):

50 Ausbeute: 26.2% der Theorie, Schaum; $[\alpha]_D^{25} = +37.0^\circ$ ($c = 0.300$; EtOH);

Ber.: Molpeak M⁺ = 594.
Gef.: Molpeak M⁺ = 594.

55 1-(2S)-5-(2-Amino-imidazol-4-yl-

Man erhitzt 0.70 g (1.18 mMol) 1-[(2S)-5-(Imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-2-[(3-R,S)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-sulfonamido]-4-(Z)-penten-oyl]-⁶⁰(2R,4R)-4-methyl-piperidin-2-carbonsäure-ethylester zusammen mit 0.070 ml (1.18 mMol) 80%igem wäßrigem Hydrazin-Hydrat in 10 ml wasserfreiem EtOH 16 Stunden unter Rückfluß. Man dampft im Vakuum ein und reinigt den Eindampfrückstand säulenchromatographisch an Kieselgel mit Methylchlorid /EtOH/konz. Ammoniak (5 : 1 : 0.02). Neben Ausgangsmaterial (0.32 g, R_f = 0.96) isoliert man die gewünschte Base (0.25 g, R_f = 0.50), die mit etherischer Salzsäure behandelt wird.

Ausbeute: 0.19 g (25% der Theorie);
Schmelzpunkt: 100°C (Schaum);

$[\alpha]_D^{25} = +70.0^\circ$ ($c = 0.24$; EtOH)
 $C_{27}H_{38}N_6O_5S \times 1.3 HCl$:

$C_{27}H_{38}N_6O_5S \times 15H_2O$

Ber.: C 53.50; H 6.53; N 13.87; Cl 7.61.

Gef.: C 56.39, H 6.78; N 13.98; Cl 7.74.

Ber.: Molpeak (M + H)⁺ = 559.Gef.: Molpeak (M + H)⁺ = 559.

5

Beispiel 10

1-[(2S)-5-(2-Amino-imidazol-4-yl)-2-[(3-R,S)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-sulfonamido]-4-(E)-pentenoyl]-{(2R,4R)-4-methyl-piperidin-2-carbonsäure-ethylester} × 1.5 HCl

10

Hergestellt analog Beispiel 9h aus 0.75 g (1.26 mMol) 1-[(2S)-5-(Imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-2-[(3-R,S)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-sulfonamido]-4-(E)-pentenoyl]-{(2R,4R)-4-methyl-piperidin-2-carbonsäure-ethylester} (Beispiel 9g) durch Erhitzen mit 0.075 ml (1.26 mMol) 80%igem wäßrigem Hydrazin-Hydrat in 10 ml wasserfreiem EtOH 5 Stunden unter Rückfluß. Neben 0.55 g Ausgangsverbindung erhält man 0.15 g Base, die mit etherischer Salzsäure behandelt wird.

15

Ausbeute: 0.12 g (15% der Theorie);

Schmelzpunkt: 150°C;

[α]_D²⁰ = +63.4° (c = 0.235; EtOH);C₂₇H₃₈N₆O₅S × 1.5 HCl:

Ber.: C 52.86; H 6.49; N 13.70; Cl 8.67.

20

Gef.: C 52.51; H 6.73; N 13.48; Cl 8.16.

Ber.: Molpeak (M + H)⁺ = 559.Gef.: Molpeak (M + H)⁺ = 559.

Beispiel 11

25

1-[(2S)-5-(2-Amino-imidazol-4-yl)-2-[(3-R,S)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-sulfonamido]-pentanoyl]-{(2R,4R)-4-methyl-piperidin-2-carbonsäure-ethylester} × 1.3 HCl

30

Man hydriert 0.127 g (0.21 mMol) 1-[(2S)-5-(2-Amino-imidazol-4-yl)-2-[(3-R,S)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-sulfonamido]-4-(Z)-pentenoyl]-{(2R,4R)-4-methyl-piperidin-2-carbonsäure-ethylester} × 1.3 HCl (Beispiel 9) in 15 ml EtOH an 20 g Palladium-Kohle (10%) 2 Stunden bei 20°C und 3.4 bar (50 psi). Man filtriert und dampft das Filtrat im Vakuum ein.

35

Ausbeute: 0.107 g (84% der Theorie);

Schmelzpunkt: 120°C (Zers.);

[α]_D²⁰ = +96.2° (c = 0.160; EtOH);C₂₇H₄₀N₆O₅S × 1.3 HCl:Ber.: Molpeak M⁺ = 560.

40

Gef.: Molpeak M⁺ = 560.

Beispiel 12

45

1-[(2S)-5-(2-Amino-imidazol-4-yl)-2-[(3-R,S)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-sulfonamido]-pentanoyl]-{(2R,4R)-4-methyl-piperidin-2-carbonsäure} × HCl

50

Man führt 0.085 g (0.14 mMol) 1-[(2S)-5-(2-Amino-imidazol-4-yl)-2-[(3-R,S)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-sulfonamido]-pentanoyl]-{(2R,4R)-4-methyl-piperidin-2-carbonsäure-ethylester} × 1.3 HCl (Beispiel 11) zusammen mit 2.8 ml konz. Salzsäure 7 Tage bei 20°C. Man kühlt auf -70°C ab und dampft unter Gefriertrocknung bei 0.1 Torr ein.

55

Ausbeute: 0.061 g (76% der Theorie), Schaum;

[α]_D²⁰ = +81.8° (c = 0.110; EtOH);C₂₅H₃₆N₆O₅S × HCl:Ber.: Molpeak (M + H)⁺ = 533.

60

Gef.: Molpeak (M + H)⁺ = 533.

Beispiel 13

65

1-[(2S)-3-(2-Amino-imidazol-4-yl)-2-(4-methyl-benzolsulfonamido)-propanoyl]-4-methyl-piperidin × HCl

a) 1-[Boc-His(Bzl)]-4-methyl-piperidin

60

Hergestellt analog Beispiel 1a aus Boc-His(Bzl)-OH und 4-Methyl-piperidin in THF und säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel mit EtOAc/EtOH (10 : 1).

65

Ausbeute: 42% der Theorie, Öl (R_f = 0.57).b) 1-[H-His(Bzl)]-4-methyl-piperidin × CF₃COOH

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 1-[Boc-His(Bzl)]-4-methylpiperidin mit Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

rid und Eindampfen der Reaktionslösung im Vakuum.

Roh-Ausbeute: 100% der Theorie, Öl;

DC, Kieselgel, EtOAc/EtOH/konz. Ammoniak (10 : 1 : 0.01); $R_f = 0.12$.

c) 1-[(4-Methyl-benzolsulfonyl)-His(BzI)]-4-methyl-piperidin

5

Hergestellt analog Beispiel 1c aus rohem 1-[H-His(BzI)]-4-methyl-piperidin \times CF₃COOH mit 4-Methyl-benzolsulfonylchlorid in Methylenchlorid in Gegenwart von 3 Äquivalenten Triethylamin und durch säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel mit EtOAc/EtOH (10 : 1).

10

Ausbeute: 72% der Theorie; Öl ($R_f = 0.60$).

d) 1-[(4-Methyl-benzolsulfonyl)-His]-4-methyl-piperidin \times HCl \times 0.8 H₂O

15

Man hydriert 0.85 g (1.77 mMol) 1-[(4-Methyl-benzolsulfonyl)-His(BzI)]-4-methyl-piperidin in 50 ml MeOH in Gegenwart von 1.8 ml 1N-Salzsäure an 0.5 g Palladium-Kohle (10%) 18 Stunden bei 50°C und 5 bar. Man filtriert, dampft im Vakuum ein, und verreibt den Eindampfrückstand mit Ether.

Ausbeute: 0.67 g (86% der Theorie);

Schmelzpunkt: 227–230°C;

C₁₉H₂₆N₄O₃S \times HCl \times 0.8 H₂O:

20

Ber.: C 51.70; H 6.36; N 12.69; Cl 8.03.

Gef.: C 51.99; H 6.30; N 12.38; Cl 8.40.

Ber.: Molpeak M⁺ = 390.

Gef.: Molpeak M⁺ = 390.

25

e)
1-[(2S)-3-[2-(4-Methoxycarbonyl-phenyl)azo-imidazol-4-yl]-2-(4-methyl-benzolsulfonamido)-propanoyl]-4-methyl-piperidin

30

Zu 0.21 g (1.41 mMol) 4-Amino-benzoësäure-methylester in 2.5 ml 2N-Salzsäure tropft man bei T_i = 0°C die Lösung von 0.10 g Natriumnitrit in 1.6 ml H₂O (analog J. Org. Chem. 1973, 38, 1971–1974; J. Med. Chem. 1987, 30, 2222–2227). Nach 30 Minuten Rühren tropft man die kalte (0°C) Diazoniumsalz-Lösung zu einer kalten (0°C) gerührten Suspension von 0.60 g (1.40 mMol) 1-[(4-Methyl-benzolsulfonyl)-His]-4-methyl-piperidin \times HCl \times 0.8 H₂O in 47 ml einer 0.25M-wäbrigen Dinatriumtetraborat-Lösung, wobei Rotfärbung auftritt. Der pH-Wert wird bei 9.0 bis 9.5 gehalten; dazu wird gegen Ende des Zutropfens etwas 2N-Natronlauge zugegeben. Man röhrt 2 Stunden bei 0°C, filtert, wäscht den Niederschlag mit Wasser und löst ihn in EtOAc. Die EtOAc-Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Im DC [Kieselgel, Methylenchlorid/MeOH (10 : 1)] des rotbraun gefärbten Eindampfrückstandes (0.8 g) erkennt man neben einer Spur des Ausgangsproduktes ($R_f = 0.33$) eine rote Substanz ($R_f = 0.58$) sowie zwei gelbe Substanzen ($R_f = 0.51$ bzw. 0.43). Bei den gelben Substanzen handelt es sich um das 4- bzw. das 2-Azo-imidazol-Derivat, bei der rot gefärbten Substanz wahrscheinlich um das 2,4-Bis-azo-imidazol-Derivat. — Man reinigt das Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Methylenchlorid/MeOH (20 : 1).

Ausbeute: 0.15 g (19.2% der Theorie), rotbrauner Schaum;

$R_f = 0.43$;

200-MHz-¹H-NMR (d₆-DMSO/d-MeOH): Dublett bei 7.13 ppm für H-5(4);

45

C₂₇H₃₂N₆O₅S:

Ber.: Molpeak (M + H)⁺ = 553.

Gef.: Molpeak (M + H)⁺ = 553.

50

f) 1-[(25)-3-(2-Amino-imidazol-4-yl)-2-(4-methyl-benzolsulfonamido)-propanoyl]-4-methyl-piperidin \times HCl

55

Man hydriert 0.15 g (0.271 mMol) 1-[(2S)-3-[2-(4-Methoxycarbonyl-phenyl)azo]-imidazol-4-yl]-2-(4-methyl-benzolsulfonamido)-propanoyl]-4-methyl-piperidin in 20 ml MeOH an 30 mg Platindioxid 3 Stunden bei 20°C und 5 bar (analog J. Org. Chem. 1973, 38, 1971–1974; J. Med. Chem. 1987, 30, 2222–2227). DC: wenig Ausgangsprodukt, wenig Zielprodukt und viel der entsprechenden Hydrazo-Verbindung.

60

Man gibt weitere 30 mg Platindioxid zu und hydriert weitere 17 Stunden. DC: viel 4-Amino-benzoësäure-methylester und viel Zielprodukt. Man dampft im Vakuum ein. Der Eindampfrückstand (0.13 g) wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Methylenchlorid/MeOH/konz. Ammoniak (10 : 1 : 0.01) gereinigt. Die erhaltene Base (0.05 g) wird mit etherischer Salzsäure versetzt.

Ausbeute: 0.03 g (25% der Theorie), Schaum;

65

Schmelzpunkt: 60°C;

DC, Kieselgel, Methylenchlorid/MeOH/konz. Ammoniak (5 : 1 : 0.02);

$R_f = 0.29$;

[α]_D²⁵ = +59.2° (c = 0.125; EtOH);

C₁₉H₂₁N₅O₃S \times HCl:

65

Ber.: Molpeak M⁺ = 405.

Gef.: Molpeak M⁺ = 405.

Beispiel 14

1-[(2S)-5-(2-Amino-imidazol-4-yl)-2-(4-methyl-benzolsulfonamido)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin × HCl

a) 1-[Z-Asp(OtBu)]-4-methyl-piperidin 5

Hergestellt analog Beispiel 1a aus Z-Asp(OtBu)-OH und 4-Methylpiperidin in THF und durch säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel mit Petrolether/EtOAc (2 : 1).
Ausbeute: 96% der Theorie, Öl ($R_f = 0.51$). 10

b) 1-[Z-Asp]-4-methyl-piperidin

Eine gerührte Lösung von 30 g (74.2 mMol) 1-[Z-Asp(OtBu)]-4-methyl-piperidin in 300 ml Methylenchlorid wird unter Eis-Kühlung mit 185 ml Trifluoressigsäure versetzt. Man röhrt 20 Stunden bei Raumtemperatur, dampft bei einer Badtemperatur von 30°C im Vakuum ein, löst den Eindampfrückstand in EtOAc und schüttelt ihn mehrmals mit Wasser aus. Die organische Phase wird getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft.
Roh-Ausbeute: 24.1 g (93% der Theorie), braunes Öl;
DC, Kieselgel; EtOAc/MeOH/AcOH (10 : 1 : 0.01); $R_f = 0.44$. 15

c) 1-[(2S)-2-Z-Amino-4-hydroxy-butanoyl]-4-methyl-piperidin 20

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 1-[Z-Asp]-4-methyl-piperidin über das gemischte Anhydrid durch Reduktion mit Natriumborhydrid und säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel mit EtOAc.
Ausbeute: 54% der Theorie; Öl ($R_f = 0.44$). 25

d) 1-[(2S)-2-Z-Amino-4-oxo-butanoyl]-4-methyl-piperidin

Man gibt 16.2 g (162 mMol) Chromtrioxid bei $T_i = 10^\circ\text{C}$ zu einer gerührten Lösung von 29.4 ml wasserfreiem Pyridin in 200 ml wasserfreiem Methylenchlorid, röhrt 20 Minuten bei Raumtemperatur und setzt dann die Lösung von 8.9 g (27 mMol) 1-[(2S)-2-Z-Amino-4-hydroxy-butanoyl]-4-methyl-piperidin in 40 ml Methylenchlorid zu. Nach 30 Minuten Röhren bei 20°C dekantiert man, extrahiert den festen Anteil mit Methylenchlorid und schüttelt die vereinigten Methylenchlorid-Phasen mehrmals mit gesättigter wässriger Kaliumhydrogensulfat-Lösung aus. Der organische Extrakt wird getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Eindampfrückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit EtOAc gereinigt.
Ausbeute: 61% der Theorie, farbloses Öl ($R_f = 0.75$). 30

e) 1-[(2S)-2-Z-Amino-5-(1-triphenylmethyl-imidazol-4-yl)-4-(Z)-penten-oyl]-4-methyl-piperidin und
1-[(2S)-2-Z-Amino-5-(1-triphenylmethyl-imidazol-4-yl)-4-(E)-penten-oyl]-4-methyl-piperidin

Zur bei -70°C und unter trockenem Stickstoff gerührten Suspension von 12.1 g (19.53 mMol) (1-Triphenylmethyl-imidazol-4-yl-methyl-triphenylphosphonium-chlorid [siehe Beispiele 1.1 und 1.2 der EP-A-0,565,396; Schmelzpunkt 240–245°C; Literaturschmelzpunkt: 210°C] in 120 ml wasserfreiem THF tropft man 12.7 ml (19.53 mMol) einer 1.6 M-n-Butyllithium-Lösung in n-Hexan. Man röhrt 10 Minuten bei -70°C nach und gibt dann die rotbraun gefärbte Ylen-Lösung rasch zu einer bei -70°C und unter trockenem Stickstoff gerührten Lösung von 5.4 g (16.24 mMol) 1-[(2S)-2-Z-Amino-4-oxo-butanoyl]-4-methyl-piperidin in 50 ml wasserfreiem THF. Man röhrt 1 Stunde bei -70°C , lässt auf Raumtemperatur kommen und röhrt über Nacht. Man versetzt mit gesättigter Kochsalz-Lösung. Die organische Phase wird abgetrennt, getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Eindampfrückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/EtOAc (1 : 1) gereinigt. — DC, Kieselgel, Toluol/EtOAc/EtOH (40 : 20 : 10). 40

(Z)-Isomer ($R_f = 0.76$):

Ausbeute: 1.3 g (12.5% der Theorie), gelbes Öl;

 $\text{C}_{41}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_3$:Ber.: Molpeak ($M + H$)⁺ = 639.Gef.: Molpeak ($M + H$)⁺ = 639.(E)-Isomer ($R_f = 0.62$):

Ausbeute: 5.6 g (53.9% der Theorie), gelbes Öl;

Ber.: Molpeak ($M + H$)⁺ = 639.Gef.: Molpeak ($M + H$)⁺ = 639. 55

f) 1-[(2S)-2-Amino-5-(1-triphenylmethyl-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin 60

Man hydriert 5.0 g (7.8 mMol) 1-[(2S)-2-Z-Amino-5-(1-triphenylmethyl-imidazol-4-yl)-4-(E)-penten-oyl]-4-methyl-piperidin in 100 ml EtOH an 0.8 g Palladium-Kohle (10%) 9 Stunden bei 20°C und 3.4 bar (50 psi). Man filtriert, dampft im Vakuum ein und reinigt den Eindampfrückstand säulenchromatographisch an Kieselgel mit Methylenchlorid/EtOH/konz. Ammoniak (10 : 1 : 0.01). 65

Ausbeute: 2.7 g (68% der Theorie), gelbes Öl;

DC, Kieselgel, Methylenchlorid/EtOH/konz. Ammoniak (5 : 1 : 0.01);

 $R_f = 0.49$;

Ber.: Molpeak M^+ = 506.Gef.: Molpeak M^+ = 506.

- 5 g) 1-[(2S)-2-(4-Methyl-benzolsulfonamido)-5-(1-triphenylmethyl-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin

Zu einer bei 20°C gerührten Lösung von 0.95 g (1.88 mMol) 1-[(2S)-2-Amino-5-(1-triphenylmethyl-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin und 0.40 ml (2.82 mMol) Triethylamin in 30 ml wasserfreiem Methylenchlorid tropft man die Lösung von 0.39 g (2.07 mMol) 4-Methyl-benzolsulfonylchlorid in 10 ml wasserfreiem Methylenchlorid. Nach 2 Stunden extrahiert man mit Wasser. Die organische Phase wird abgetrennt, getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Eindampfrückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit EtOAc/EtOH (20 : 1) gereinigt.
Ausbeute: 2.7 g (68% der Theorie), farbloses Öl (R_f = 0.61);
 $C_{40}H_{44}N_4O_3S$.

- 15 h) 1-[(2S)-2-(4-Methyl-benzolsulfonamido)-5-(1H-imidazol-4(5)-yl)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin \times HCl

Man erhitzt 1.25 g (1.89 mMol) 1-[(2S)-2-(4-Methyl-benzolsulfonamido)-5-(1-triphenylmethyl-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin in 10 ml 80%iger wässriger Essigsäure 20 Minuten auf dem Dampfbad, kühlst dann in Eis ab und stellt durch Zugabe von konz. Ammoniak alkalisch. Man extrahiert mehrmals mit EtOAc. Die organische Phase wird getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Eindampfrückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Methylenchlorid/EtOH/konz. Ammoniak (5 : 1 : 0.01) gereinigt. Die erhaltene Base wird mit etherischer Salzsäure behandelt.

Ausbeute: 0.59 g (68% der Theorie);

25 R_f = 0.50;

Schmelzpunkt: 110–120°C;

$C_{21}H_{30}N_4O_3S \times HCl$:

Ber.: C 55.43; H 6.87; N 12.31; Cl 7.79.

Gef.: C 55.09; H 7.13; N 11.93; Cl 7.60.

30 Ber.: Molpeak $(M + H)^+$ = 419.

Gef.: Molpeak $(M + H)^+$ = 419.

- 35 i)
1-[(2S)-5-[2-(4-Methoxycarbonyl-phenyl)azo-imidazol-4-yl]-2-(4-methyl-benzolsulfonamido)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin

Hergestellt analog Beispiel 13e aus 1-[(2S)-2-(4-Methyl-benzolsulfonamido)-5-(imidazol-4-yl)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin \times HCl. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Methylenchlorid/MeOH (10 : 1) gereinigt. Dabei werden neben der Titelverbindung (R_f = 0.82) auch 4-Azo-Verbindung (R_f = 0.51; 4.7% der Theorie) und Ausgangsprodukt (R_f = 0.26; 70% der Theorie) isoliert.

40 Ausbeute: 11% der Theorie, rotgelber Schaum;

$C_{29}H_{36}N_6O_5S$:

Ber.: Molpeak $(M + H)^+$ = 581.

Gef.: Molpeak $(M + H)^+$ = 581.

- 45 j) 1-[(2S)-5-(2-Amino-imidazol-4-yl)-2-(4-methyl-benzolsulfonamido)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin \times HCl

Hergestellt analog Beispiel 13f aus 1-[(2S)-5-[2-(4-Methoxycarbonyl-phenyl)azo-imidazol-4-yl]-2-(4-methylbenzolsulfonamido)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin.

50 Ausbeute: 21% der Theorie, Schaum;

$C_{21}H_{31}N_5O_3S \times HCl$:

Ber.: Molpeak $(M + H)^+$ = 434.

Gef.: Molpeak $(M + H)^+$ = 434.

Beispiel 15

- 55 1-[(2S)-5-(2-Amino-imidazol-4-yl)-2-(3-methyl-chinolin-8-sulfonamido)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin \times HCl

- a)
60 1-[(2S)-2-(3-Methyl-chinolin-8-sulfonamido)-5-(1-triphenylmethyl-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin

Hergestellt analog Beispiel 14g aus 1-[(2S)-2-Amino-5-(1-triphenylmethyl-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin (Beispiel 14f) mit 3-Methyl-chinolin-8-sulfochlorid.

Ausbeute: 61% der Theorie, viskoses Öl;

65 DC, Kieselgel, Toluol/EtOAc/EtOH (6 : 3 : 1): R_f = 0.54;

$C_{43}H_{45}N_5O_3S$:

Ber.: Molpeak $(M + H)^+$ = 712.

Gef.: Molpeak $(M + H)^+$ = 712.

b) 1-[(2S)-2-(3-Methyl-chinolin-8-sulfonamido)-5-(imidazol-4-yl)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin × HCl

Hergestellt analog Beispiel 14h aus 1-[(2S)-2-(3-Methyl-chinolin-8-sulfonamido)-5-(1-triphenylmethyl-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin mit 80%iger wäBriger Essigsäure.

Ausbeute: 84% der Theorie, Schaum;

DC, Kieselgel, Toluol/EtOAc/EtOH/konz. Ammoniak (30 : 20 : 10 : 1); $R_f = 0.34$;

$[\alpha]_D^{20} = +116.7^\circ$ ($c = 0.21$; MeOH);

$C_{24}H_{31}N_5O_5S \times HCl$:

Ber.: Molpeak $M^+ = 469$.

Gef.: Molpeak $M^+ = 469$.

5

10

c)

1-[(2S)-5-[2-(4-Methoxycarbonyl-phenyl)azo-imidazol-4-yl]-2-(3-methyl-chinolin-8-sulfonamido)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin

15

Hergestellt analog Beispiel 13e aus 1-[(2S)-2-(3-Methyl-chinolin-8-sulfonamido)-5-(imidazol-4-yl)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin × HCl. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Methylenechlorid/MeOH (10 : 1) gereinigt. Neben der Titelverbindung ($R_f = 0.52$) isoliert man 2,4-Bis-azo-Verbindung ($R_f = 0.58$) und 4-Azo-Verbindung ($R_f = 0.46$; 10% der Theorie).

Ausbeute: 15% der Theorie, Schaum;

200-MHz- 1H -NMR (CDCl₃): Signal bei 7.15 ppm für H-5(4);

$C_{32}H_{37}N_7O_5S$:

Ber.: Molpeak $(M + H)^+ = 632$.

Gef.: Molpeak $(M + H)^+ = 632$.

20

25

d) 1-[(2S)-5-(2-Amino-imidazol-4-yl)-2-(3-methyl-chinolin-8-sulfonamido)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin × HCl

35

Hergestellt analog Beispiel 13f aus 1-[(2S)-5-[2-(4-Methoxycarbonyl-phenyl)azo-imidazol-4-yl]-2-(3-methyl-chinolin-8-sulfonamido)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin.

Ausbeute: 16% der Theorie, Schaum;

30

$C_{24}H_{32}N_6O_5S \times HCl$:

Ber.: Molpeak $M^+ = 484$.

Gef.: Molpeak $M^+ = 484$.

Beispiel 16

40

1-[(2S)-5-(2-Amino-imidazol-4-yl)-2-[(3-R,S)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-sulfonamido]-pentanoyl]-4-methyl-piperidin × HCl

a)
1-[(2S)-5-(Imidazol-4-yl)-2-[(3-R,S)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-sulfonamido]-pentanoyl]-4-methyl-piperidin × HCl

Man hydriert 0.34 g (0.67 mMol) 1-[(2S)-2-(3-Methyl-chinolin-8-sulfonamido)-5-(imidazol-4-yl)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin × HCl (Beispiel 15b; $R_f = 0.34$) in 10 ml MeOH an 0.35 g Rhodium-Kohle (5%) 45 2 Stunden bei 20°C und 3.4 bar (50 psi). Nach Zugabe von 0.15 g frischen Katalysators wird 4 Stunden weiterhydriert. Man filtriert und dampft im Vakuum ein. Der Eindampfrückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Toluol/EtOAc/EtOH/konz. Ammoniak (30 : 20 : 10 : 1) gereinigt. Die erhaltene Base wird mit etherischer Salzsäure behandelt.

Ausbeute: 0.22 g (65% der Theorie);

50

$R_f = 0.47$;

Schmelzpunkt: 86–89°C (Zers.);

$[\alpha]_D^{20} = +110.9^\circ$ ($c = 0.21$; MeOH);

$C_{24}H_{35}N_5O_5S \times HCl$:

55

Ber.: Molpeak $M^+ = 473$.

Gef.: Molpeak $M^+ = 473$.

b)

1-[(2S)-5-[2-(4-Methoxycarbonyl-phenyl)azo-imidazol-4-yl]-2-[(3-R,S)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-sulfonamido]-pentanoyl]-4-methyl-piperidin

60

Hergestellt analog Beispiel 13e aus 1-[(2S)-5-(Imidazol-4-yl)-2-[(3-R,S)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-sulfonamido]-pentanoyl]-4-methyl-piperidin × HCl.

Ausbeute: 10% der Theorie, Schaum;

65

$C_{32}H_{41}N_7O_5S$:

Ber.: Molpeak $(M + H)^+ = 636$.

Gef.: Molpeak $(M + H)^+ = 636$.

c)

1-(2S)-5-(2-Amino-imidazol-4-yl)-2-[{(3-R,S)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-sulfonamido]-pentanoyl]-4-methyl-piperidin × HCl

5 Hergestellt analog Beispiel 13f aus 1-(2S)-5-[2-(4-Methoxycarbonyl-phenyl)azo-imidazol-4-yl]-2-[{(3-R,S)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-sulfonamido]-pentanoyl]-4-methyl-piperidin.
Ausbeute: 13% der Theorie, Schaum;
 $C_{24}H_{36}N_6O_5$ × HCl:
Ber.: Molpeak $M^+ = 488$.
Gef.: Molpeak $M^+ = 488$.

Beispiel 17

1-(2S)-5-(2-Amino-imidazol-4-yl)-2-[{(3-R,S)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-sulfonamido]-pentanoyl]-4-methyl-piperidin × HCl

15 Hergestellt analog Beispiel 16a aus 1-(2S)-5-(2-Amino-imidazol-4-yl)-2-(3-methyl-chinolin-8-sulfonamido)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin × HCl (Beispiel 15d) durch Hydrierung an Rhodium-Kohle (5%) in MeOH.
Ausbeute: 61% der Theorie;
 $C_{24}H_{36}N_6O_5$ × HCl:
Ber.: Molpeak $M^+ = 488$.
Gef.: Molpeak $M^+ = 488$.

Beispiel 18

25 1-[{(2S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin × HCl

30 a) 1-[{(2S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(1-triphenyimethyl-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-4-methyl-piperidin
Hergestellt analog Beispiel 14e aus 1-[{(2S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-4-oxo-butanoyl]-4-methyl-piperidin (Beispiel 1f) mit (1-Triphenyimethyl-imidazol-4-yl)methyl-triphenylphosphonium-chlorid und n-Butyllithium in wasserfreiem THF bei $-70^\circ C$ sowie durch säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel mit EtOAc.
Ausbeute: 34% der Theorie, Schaum;
 $C_{39}H_{48}Cl_2N_5O_5S$:
Ber.: Molpeak $(M + H)^+ = 728/730/732$ (Cl_2).
Gef.: Molpeak $(M + H)^+ = 728/730/732$ (Cl_2).

b) 1-[{(2S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-4-methyl-piperidin

45 Hergestellt analog Beispiel 14h aus 1-[{(2S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(1-triphenyimethyl-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-4-methyl-piperidin mit 80%iger wäßriger Essigsäure.
Ausbeute: 69% der Theorie, Schaum;
Schmelzpunkt: $70^\circ C$;
 $C_{20}H_{25}Cl_2N_5O_5S$:
Ber.: Molpeak $M^+ = 485/487/489$ (Cl_2).
Gef.: Molpeak $M^+ = 485/487/489$ (Cl_2).

c) 1-[{(2S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(imidazol-4-yl)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin × HCl

55 Hergestellt analog Beispiel 14f aus 1-[{(2S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-4-methyl-piperidin durch Hydrierung an Palladium-Kohle (10%), durch säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel mit Methylchlorid/MeOH (5 : 1) und Behandlung der Base mit etherischer Salzsäure.
Ausbeute: 53% der Theorie, Schaum;
[α] $^D_2 = +78.4^\circ$ ($c = 0.125$, EtOH);
 $C_{20}H_{27}Cl_2N_5O_5S$ × HCl:
Ber.: Molpeak $M^+ = 487/489/491$ (Cl_2).
Gef.: Molpeak $M^+ = 487/489/491$ (Cl_2).

d)

65 1-(2S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-[2-(4-methoxycarbonyl-phenyl)azo-imidazol-4-yl]-pentanoyl]-4-methyl-piperidin

Hergestellt analog Beispiel 13e aus 1-[{(2S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(imidazol-4-yl)-pen-

tanoyl-[4-methyl-piperidin × HCl
 Ausbeute: 11% der Theorie, Schaum;
 $C_{28}H_{33}Cl_2N_7O_5S$:
 Ber.: Molpeak M^+ = 649/651/653 (Cl₂).
 Gef.: Molpeak M^+ = 649/651/653 (Cl₂)

5

e) 1-(2S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-[2-amino-imidazol-4-yl]-pentanoyl-4-methyl-piperidin
 × HCl

Hergestellt analog Beispiel 13f aus 1-(2S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-[2-(4-methoxycarbonyl-phenyl) azoimidazol-4-yl]-pentanoyl-4-methyl-piperidin.
 Ausbeute: 21% der Theorie, Schaum;
 $C_{20}H_{28}Cl_2N_6O_3S \times HCl$:
 Ber.: Molpeak M^+ = 502/504/506 (Cl₂).
 Gef.: Molpeak M^+ = 502/504/506 (Cl₂)

15

Beispiel 19

1-[rac-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin × HCl

20

a) 3-(1H-imidazol-4-yl)-2-propen-1-ol × HCl

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 3-(1H-Imidazol-4-yl)-acrylsäure über das gemischte Anhydrid durch Reduktion mit Natriumborhydrid, Ansäuern des Reaktionsgemisches mit halbkonzentrierter Salzsäure bis pH 5 und Ausschütteln der organischen Phase mit 2N-HCl. Die vereinigten salzauren Phasen werden nach Extraktion mit Ether im Vakuum eingedampft. Der Eindampfrückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Methylenechlorid/MeOH (3 : 1) gereinigt.

25

Ausbeute: 19% der Theorie;

30

R_f = 0.32;

Schmelzpunkt: 130–135°C;

$C_6H_8N_2O \times HCl$:

Ber.: C 44.87; H 5.65; N 17.45.

Gef.: C 45.17; H 5.56; N 17.57.

Ber.: Molpeak M^+ = 124.

35

Gef.: Molpeak M^+ = 124.

b) 3-(1H-Imidazol-4-yl)-2-propenyl-chlorid × HCl

Zu 3.0 g (18.7 mMol) 3-(1H-Imidazol-4-yl)-2-propen-1-ol × HCl in 30 ml wasserfreiem Chloroform tropft man unter Rühren bei 20°C 20 ml Thionylchlorid, röhrt 3 Stunden, dampft im Vakuum ein, gibt Toluol zum Eindampfrückstand und dampft wieder im Vakuum ein. Das erhaltene Rohprodukt wird sofort weiter umgesetzt.

40

c) 2-Acetylarnino-2-ethoxycarbonyl-5-(1H-imidazol-4-yl)-4-penten-säure-ethylester

45

Man bereitet eine Lösung von 1.1 g (48 mMol) Natrium in 60 ml wasserfreiem EtOH, gibt 10.4 g (48 mMol) Acetamido-malonsäurediethylester zu und erhitzt 2 Stunden auf Rückfluß. Man kühlt in Eis ab und gibt diese Lösung zu 18.7 mMol rohen 3-(1H-Imidazol-4-yl)-2-propenyl-chlorid × HCl. Man erhitzt das Reaktionsgemisch 3 Stunden unter Rückfluß, kühlt ab, filtriert und dampft im Vakuum ein. Der Eindampfrückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Methylenchlorid/MeOH (10 : 1) gereinigt.

50

Ausbeute: 3.92 g (65% der Theorie), zähes Öl;

$C_{15}H_{21}N_3O_5$:

Ber.: Molpeak M^+ = 323.

Gef.: Molpeak M^+ = 323.

55

d) (rac)-2-Amino-5-(1H-imidazol-4-yl)-4-pentensäure × 2 HCl

Man erhitzt 3.8 g (11.8 mMol) 2-Acetylarnino-2-ethoxycarbonyl-5-(1H-imidazol-4-yl)-4-penten-säure-ethylester zusammen mit 70 ml halbkonzentrierter Salzsäure 4 Stunden unter Rückfluß, dampft im Vakuum ein, löst den Eindampfrückstand mehrmals in EtOH und dampft wieder ein. Zum Schluß wird bei 120°C/0.1 Torr getrocknet.

60

Rohausbeute: 3.0 g (100% der Theorie), Schaum;

DC, Kieselgel, Methylenchlorid/MeOH/konz. Ammoniak (3 : 1 : 0.2);

R_f = 0.13;

$C_8H_{11}N_3O_2 \times 2 HCl$

65

e) (rac)-2-Boc-amino-5-(1-Boc-imidazol-4(5)-yl)-4-penten-säure

- Zur gerührten Lösung von 3.7 g (14.6 mMol) rohen (rac)-2-Amino-5-(1H-imidazol-4-yl)-4-penten-säure \times 2 HCl in Dioxan/Wasser (2 : 1) gibt man 4.4 ml (43.7 mMol) Triethylamin, kühlt auf $T_i = +5^\circ\text{C}$ ab, gibt portionsweise 8.26 g (37.9 mMol) Pyrokohlensäure-di-tert.butylester zu und röhrt über Nacht bei Raumtemperatur. Man dampft im Vakuum ein, löst den Eindampfrückstand in 50 ml Wasser, stellt mit gesättigter wäßriger Kaliumhydrogensulfat-Lösung auf pH 2.5 ein und extrahiert mit EtOAc. Die organische Phase wird getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Eindampfrückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit EtOAc/MeOH (3 : 1 bis 1 : 1) gereinigt.
- Ausbeute: 3.0 g (54% der Theorie), Schaum; DC, Kieselgel, EtOAc/MeOH (3 : 1): $R_f = 0.39$; $C_{18}H_{27}N_3O_5$: Ber.: Molpeak $(M - H)^- = 380$. Gef.: Molpeak $(M - H)^- = 380$.

f) 1-[(rac)-2-Boc-amino-5-(1-Boc-imidazol-4(5)-yl)-4-pentenoyl]-4-methyl-piperidin

- Hergestellt analog Beispiel 1a aus (rac)-2-Boc-amino-5-(1-Boc-imidazol-4(5)-yl)-4-pentensäure über das gemischte Anhydrid mit 4-Methyl-piperidin in THF und durch säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel mit Methylenechlorid/MeOH (15 : 1).
- Ausbeute: 12.5% der Theorie, Öl; $R_f = 0.51$; $C_{24}H_{38}N_4O_5$: Ber.: Molpeak $M^+ = 462$. Gef.: Molpeak $M^+ = 462$.

g) 1-[(rac)-2-Amino-5-(1H-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-4-methyl-piperidin \times 2 CF₃COOH

- Hergestellt analog Beispiel 1b aus 1-[(rac)-2-Boc-amino-5-(1-Boc-imidazol-4(5)-yl)-4-penten-oyl]-4-methyl-piperidin mit Trifluoressigsäure in Methylenchlorid und Eindampfen des Reaktionsgemisches im Vakuum.
- Rohausbeute: 100% der Theorie, Öl; DC, Kieselgel, Methylenchlorid/MeOH/konz. Ammoniak (100 : 10 : 1): $R_f = 0.24$; $C_{14}H_{22}N_4O \times 2CF_3COOH$: Ber.: Molpeak $(M + H)^+ = 263$. Gef.: Molpeak $(M + H)^+ = 263$.

h) 1-[(rac)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-[1H-imidazol-4(5)-yl]-4-penten-oyl]-4-methyl-piperidin

- Hergestellt analog Beispiel 1c aus 1-[(rac)-2-Amino-5-(1H-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-4-methyl-piperidin \times 2 CF₃COOH und 4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfochlorid mit Triethylamin in Methylenchlorid. Das erhaltene Rohprodukt behandelt man bei 20°C in MeOH mit 2N-NaOH, neutralisiert mit 2N-HCl, dampft im Vakuum ein und verteilt den Eindampfrückstand zwischen EtOAc und Wasser. Der organische Extrakt wird getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Eindampfrückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel beginnend mit Toluol/EtOAc (1 : 1), dann mit Methylenchlorid/MeOH (10 : 1) gereinigt.
- Ausbeute: 9% der Theorie, Öl; $C_{20}H_{25}Cl_2N_5O_3S$: Ber.: Molpeak $(M + H)^+ = 486/488/490$ (Cl₂). Gef.: Molpeak $(M + H)^+ = 486/488/490$ (Cl₂).

i) 1-[(rac)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-[1H-imidazol-4(5)-yl]-pentanoyl]-4-methyl-piperidin \times HCl

- Hergestellt analog Beispiel 14f aus 1-[(rac)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-[1H-imidazol-4(5)-yl]-4-penten-oyl]-4-methyl-piperidin durch Hydrierung an Palladium-Kohle (10%) in EtOH.
- Ausbeute: 64% der Theorie, Schaum; $C_{20}H_{27}Cl_2N_5O_3S$: Ber.: Molpeak $M^+ = 487/489/491$ (Cl₂). Gef.: Molpeak $M^+ = 487/489/491$ (Cl₂).

j) 1-[(rac)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-[2-(4-methoxycarbonyl-phenyl)azo-imidazol-4-yl]-pentanoyl]-4-methyl-piperidin

- Hergestellt analog Beispiel 13e aus 1-[(rac)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(imidazol-4-yl)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin \times HCl.
- Ausbeute: 13% der Theorie, Schaum; $C_{28}H_{33}Cl_2N_7O_5S$:

Ber.: Molpeak M⁺ = 649/651/653 (Cl₂).
Gef.: Molpeak M⁺ = 649/651/653 (Cl₂).

k) 1-[rac-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-[2-amino-imidazol-4-yl]-pentanoyl]-4-methyl-piperidin
x HCl

5

Hergestellt analog Beispiel 13f aus 1-[rac-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-[2-(4-methoxycarbonyl-phenyl)azo-imidazol-4-yl]-pentanoyl]-4-methyl-piperidin.

Ausbeute: 19% der Theorie, Schaum;

C₂₀H₂₈Cl₂N₆O₃S 5 x HCl:

10

Ber.: Molpeak M⁺ = 502/504/506 (Cl₂).

Gef.: Molpeak M⁺ = 502/504/506 (Cl₂).

Beispiel 20

15

1-[(2S)-2-(Naphthalin-1-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin x HCl

a) 4-Methyl-1-[(2S)-4-methylthio-2-phthalimido-butanoyl]-piperidin

Hergestellt analog Beispiel 9a aus N-Phthalyl-L-methionin (siehe Helv. Chim. Acta 1958, 41, 1852–1867) und 4-Methyl-piperidin in wasserfreiem Toluol mit N,N'-Dicyclohexyl-carbodiimid und einer kleinen Spatelspitze 1-Hydroxy-1H-benzotriazol sowie durch säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel mit Petrolether/EtOAc(1 : 1).

Ausbeute: 100% der Theorie, Öl (R_f = 0.61);

C₁₉H₂₄N₂O₃S

25

b) 4-Methyl-1-[(2S)-4-methylthio-4-oxo-2-phthalimido-butyl]-piperidin

Zu 23 g (638 mMol) 4-Methyl-1-[(2S)-4-methylthio-2-phthalimido-butanoyl]-piperidin in 400 ml Tetrachlor-kohlenstoff tropft man unter Rühren bei T_i = 0°C langsam 5.2 ml (63.8 mMol) Sulfurychlorid und röhrt 1 Stunde bei 0°C und 1 Stunde bei 20°C (analog Synthesis 1993, 1225–1226). Dann tropft man unter Eiskühlung 9.0 ml (63.8 mMol) Triethylamin zu, röhrt 1 Stunde bei T_i = -15°C und filtriert. Das Filtrat wird bei einer Badtemperatur von 30°C im Vakuum eingedampft. Der Eindampfrückstand wird zusammen mit 400 ml Wasser 6 Tage bei 20°C gerührt. Man extrahiert mit Ether, wäscht die Ether-Phase mit gesättigter wässriger Natriumbicarbonat-Lösung, trocknet und filtriert sie, und dampft sie im Vakuum ein. Der Eindampfrückstand (20 g) wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether/EtOAc (1 : 1) gereinigt. Man erhält 9.1 g eines Ols, das bei Zusatz von Ether teilweise kristallisiert (K); die Mutterlauge wird im Vakuum eingedampft (ölig, R). Sowohl für K als auch für R ist die 2,4-Dinitro-phenylhydrazin-Probe auf -CH=O positiv. Die Drehwerte indizieren, daß K offenbar teilweise racemisiert ist.

Kristallisat K:

40

Ausbeute: 2.1 g (10% der Theorie);

Schmelzpunkt 140–143°C;

DC, Kieselgel, Petrolether/EtOAc (1 : 2): R_f = 0.38;

[α]_D²⁵ = -8.5° (c = 1.02; MeOH)

45

C₁₈H₂₀N₂O₄:

Ber.: C 65.84; H 6.14; N 8.53.

Gef.: C 65.83; H 6.19; N 8.56.

Ber.: Molpeak M⁺ = 328.

Gef.: Molpeak M⁺ = 328.

50

Öliger Anteil R:

Ausbeute: 7.0 g (33% der Theorie);

R_f = 0.38;

[α]_D²⁵ = -59.0° (c = 1.49; MeOH);

Ber.: Molpeak M⁺ = 328.

Gef.: Molpeak M⁺ = 328.

55

Die Umsetzung kann auch mit N-Chlor-succinimid in Gegenwart einer katalytischen Menge α,α'-Azo-isobutyronitril in Tetrachlorkohlenstoff und durch anschließende Hydrolyse durchgeführt werden.

Ausbeute: 30% der Theorie, Öl (R_f = 0.38).

c) 1-[(2S)-2-Phthalimido-5-(1-triphenylmethyl-imidazol-4-yl)-4-(Z)-penten-oyl]-4-methyl-piperidin und 1-[(2S)-2-Phthalimido-5-(1-triphenylmethyl-imidazol-4-yl)-4-(E)-penten-oyl]-4-methyl-piperidin

60

Hergestellt analog Beispiel 14e aus 4-Methyl-1-[(2S)-4-methylthio-4-oxo-2-phthalimido-butyl]-piperidin (ölicher Anteil, R) mit (1-Triphenylmethyl-imidazol-4-yl) methyl-triphenyl-phosphoniumchlorid und n-Butyllithium in wasserfreiem THF bei -70°C sowie durch säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel mit EtOAc.

65

(Z)-Isomer:

Ausbeute: 12% der Theorie, Schaum;

DC, Kieselgel, EtOAc/EtOH (100 : 4) : R_f = 0.87;

Ber.: Molpeak $M^+ = 634$.Gef.: Molpeak $M^+ = 634$.

(E)-Isomer:

Ausbeute: 22% der Theorie, Schaum; $R_f = 0.76$;Ber.: Molpeak $M^+ = 634$.Gef.: Molpeak $M^+ = 634$.

d) 1-[(2S)-2-Amino-5-(1-triphenylmethyl-imidazol-4-yl)-4-(E)-penten-oyl]-4-methyl-piperidin

10 Man erhitzt 1.2 g (1.89 mMol) 1-[(2S)-2-Phtalimido-5-(1-triphenylmethyl-imidazol-4-yl)-4-(E)-penten-oyl]-4-methyl-piperidin mit 0.2 ml (2.84 mMol) 80%igem wäßrigem Hydrazin-Hydrat in 12 ml EtOH im Bad von 90°C 60 Minuten und, nach Zusatz von weiteren 0.2 ml Hydrazin-Hydrat, weitere 30 Minuten. Man kühl ab, filtriert und dampft das Filtrat im Vakuum ein. Der Eindampfrückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Methylenechlorid/MeOH/konz. Ammoniak (95 : 5 : 0.1) gereinigt. Ausbeute: 0.30 g (31.6% der Theorie), Öl ($R_f = 0.31$);

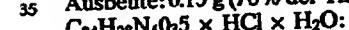
Ber.: Molpeak $(M + H)^+ = 505$.Gef.: Molpeak $(M + H)^+ = 505$.

e) 1-[(2S)-2-(Naphthalin-1-sulfonamido)-5-(1-triphenylmethyl-imidazol-4-yl)-4-(E)-penten-oyl]-4-methyl-piperidin

15 Hergestellt analog Beispiel 1c aus 0.20 g (0.4 mMol) 1-[(2S)-2-Amino-5-(1-triphenylmethyl-imidazol-4-yl)-4-(E)-penten-oyl]-4-methyl-piperidin in Methylenchlorid mit je 1 Eq. Naphthalin-1-sulfochlorid und Triethylamin. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft und ohne weitere Reinigung umgesetzt. DC, Kieselgel, Methylenchlorid/MeOH/konz. Ammoniak (10 : 1 : 0.01); $R_f = 0.84$.

f) 1-[(2S)-2-(Naphthalin-1-sulfonamido)-5-(1H-imidazol-4(5)-yl)-4-(E)-penten-oyl]-4-methyl-piperidin $\times HCl \times H_2O$

20 Das in Beispiel 20e erhaltene Rohgemisch wird analog Beispiel 14h mit 80%iger wäßriger Essigsäure behandelt. Abschließend erfolgt die Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit EtOAc/EtOH/konz. Ammoniak (10 : 1 : 0.01). Die erhaltene Base wird mit etherischer Salzsäure behandelt.

Ausbeute: 0.15 g (76% der Theorie), Schaum ($R_f = 0.38$);

Ber.: C 56.84; H 6.16; N 11.05.

Gef.: C 57.09; H 6.40; N 10.61.

Ber.: Molpeak $M^+ = 452$.Gef.: Molpeak $M^+ = 452$.g) 1-[(2S)-2-(Naphthalin-1-sulfonamido)-5-(1H-imidazol-4(5)-yl)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin $\times HCl$

25 Hergestellt analog Beispiel 14f aus 1-[(2S)-2-(Naphthalin-1-sulfonamido)-5-(1H-imidazol-4(5)-yl)-4-(E)-penten-oyl]-4-methyl-piperidin $\times HCl \times H_2O$ ($R_f = 0.73$) durch Hydrierung an Palladium-Kohle (10%) in EtOH.

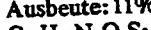
Ausbeute: 83% der Theorie, Schaum;

DC, Kieselgel, Methylenchlorid/MeOH (5 : 1); $R_f = 0.57$;Ber.: Molpeak $M^+ = 454$.Gef.: Molpeak $M^+ = 454$.

h) 1-[(2S)-2-(Naphthalin-1-sulfonamido)-5-[2-(4-methoxycarbonyl-phenyl)azo-imidazol-4-yl]-pentanoyl]-4-methyl-piperidin

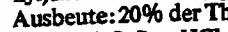
30 Hergestellt analog Beispiel 13e aus 1-[(2S)-2-(Naphthalin-1-sulfonamido)-5-(1H-imidazol-4(5)-yl)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin $\times HCl$.

Ausbeute: 11% der Theorie, Schaum;

Ber.: Molpeak $M^+ = 616$.Gef.: Molpeak $M^+ = 616$.i) 1-[(2S)-5-(2-Amino-imidazol-4(5)-yl)-2-(naphthalin-1-sulfonamido)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin $\times HCl$

35 Hergestellt analog Beispiel 13f aus 1-[(2S)-2-(Naphthalin-1-sulfonamido)-5-[2-(4-methoxycarbonyl-phenyl)azo-imidazol-4-yl]-pentanoyl]-4-methyl-piperidin.

Ausbeute: 20% der Theorie, Schaum;



Ber.: Molpeak M⁺ = 469.
Gef.: Molpeak M⁺ = 469.

Beispiel 21

5
1-[(2S)-2-(Naphthalin-2-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin × HCl

a) 1-[(2S)-2-Amino-5-(1-triphenylmethyl-imidazol-4-yl)-4-(Z)-penten-oyl]-4-methyl-piperidin

Hergestellt analog Beispiel 20d aus 1-[(2S)-2-Phthalimido-5-(1-triphenylmethyl-imidazol-4-yl)-4-(Z)-penten-oyl]-4-methyl-piperidin (Beispiel 20c) durch Erhitzen mit 80%igem wässrigem Hydrazin-Hydrat in EtOH und durch säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel mit Methylenechlorid/MeOH/konz. Ammoniak (10 : 1 : 0.01).

Ausbeute: 31.5% der Theorie, Öl (R_f = 0.49; enthält ca. 10% (E)-Isomer, R_f = 0.44);

C₃₃H₃₆N₄O:

Ber.: Molpeak (M + H)⁺ = 505.

Gef.: Molpeak (M + H)⁺ = 505.

b)
1-[(2S)-2-(Naphthalin-2-sulfonamido)-5-(1-triphenylmethyl-imidazol-4-yl)-4-(Z)-penten-oyl]-4-methyl-piperidin

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 1-[(2S)-2-Amino-5-(1-triphenylmethyl-imidazol-4-yl)-4-(Z)-penten-oyl]-4-methyl-piperidin in Methylenchlorid mit je 1 Eq. Naphthalin-2-sulfochlorid und Triethylamin sowie durch säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel mit Toluol/EtOAc/EtOH (4 : 2 : 0.5).

Ausbeute: 75% der Theorie, Öl (R_f = 0.63).

c) 1-[(2S)-2-(Naphthalin-2-sulfonamido)-5-(1H-imidazol-4(5)-yl)-4-(Z)-penten-oyl]-4-methyl-piperidin × HCl × 0.5 H₂O

Hergestellt analog Beispiel 14h aus 1-[(2S)-2-(Naphthalin-2-sulfonamido)-5-(1-triphenylmethyl-imidazol-4-yl)-4-(Z)-penten-oyl]-4-methyl-piperidin mit 80%iger wässriger Essigsäure und durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit EtOAc/EtOH/konz. Ammoniak (90 : 10 : 0.2). Die erhaltene Base wird mit etherischer Salzsäure behandelt.

Ausbeute: 64% der Theorie, Schaum; (R_f = 0.37; enthält ca. 10% (E)-Isomer, R_f = 0.28);

C₂₄H₂₈N₄O₃S × HCl × 0.5 H₂O.

Ber.: C 57.88; H 6.07; N 11.25.

Gef.: C 57.70; H 6.38; N 10.81.

Ber.: Molpeak M⁺ = 452.

Gef.: Molpeak M⁺ = 452.

d) 1-[(2S)-2-(Naphthalin-2-sulfonamido)-5-(1H-imidazol-4(5)-yl)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin × HCl

Hergestellt analog Beispiel 14f aus 1-[(2S)-2-(Naphthalin-2-sulfonamido)-5-(1H-imidazol-4(5)-yl)-4-(Z)-penten-oyl]-4-methyl-piperidin × HCl × 0.5 H₂O (R_f = 0.49) durch Hydrierung an Palladium-Kohle (10%) in EtOH. Ausbeute: 86% der Theorie, Schaum;

DC, Kieselgel, EtOAc/EtOH/konz. Ammoniak (10 : 1 : 0.01):

R_f = 0.33;

C₂₄H₃₀N₄O₃S × HCl:

Ber.: Molpeak M⁺ = 454.

Gef.: Molpeak M⁺ = 454.

e)
1-[(2S)-2-(Naphthalin-2-sulfonamido)-5-[2-(4-methoxycarbonyl-phenyl)azo-imidazol-4-yl]-pentanoyl]-4-methyl-piperidin

Hergestellt analog Beispiel 13e aus 1-[(2S)-2-(Naphthalin-2-sulfonamido)-5-(1H-imidazol-4(5)-yl)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin × HCl.

Ausbeute: 14% der Theorie, Schaum;

C₃₂H₃₆N₆O₅S:

Ber.: Molpeak M⁺ = 616.

Gef.: Molpeak M⁺ = 616.

f) 1-[(2S)-5-(2-Amino-imidazol-4(5)-yl)-2-(naphthalin-2-sulfonamido)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin × HCl

Hergestellt analog Beispiel 13f aus 1-[(2S)-2-(Naphthalin-2-sulfonamido)-5-[2-(4-methoxycarbonyl-phenyl)azo-imidazol-4-yl]-pentanoyl]-4-methyl-piperidin.

Ausbeute: 16% der Theorie, Schaum;

C₂₄H₃₁N₅O₃S × HCl:

Ber.: Molpeak M⁺ = 469.
Gef.: Molpeak M⁺ = 469.

Beispiel 22

5 1-[5-(2-Amino-imidazol-4-yl)-1-[(3-R,S)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-sulfonyl]-L-proli-
nyl]-(2R,4R)-4-methyl-piperidin-2-carbonsäure × 1.5 HCl × H₂O

10 Hergestellt analog Beispiel 12 aus 1-[(2S)-5-(2-Amino-imidazol-4-yl)-2-[(3-R,S)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-
chinolin-8-sulfonamido]-4-(E)-penten-oyl]-(2R,4R)-4-methyl-piperidin-2-carbonsäure-ethylester × 1.5 HCl (Bei-
spiel 10; R_f = 0.41) mit konz. Salzsäure 7 Tage bei 20°C, mit der Absicht, lediglich den Ethylester zur entspre-
chenden Carbonsäure zu hydrolysieren. Dabei tritt jedoch auch Cyclisierung zur Titelverbindung ein.
Ausbeute: 95% der Theorie, Schaum;
Schmelzpunkt 80°C;
15 DC, Merck-Fertigplatte RP-8 F₂₅₄, 5%ige wäßrige Kochsalz-Lösung/MeOH (3 : 7); R_f = 0.54;
[α]_D²⁵ = +36.8° (c = 0.25; EtOH);
C₂₅H₃₄N₆O₅S × 1.5 HCl × H₂O:
Ber.: C 50.55; H 6.17; N 13.71; Cl 8.68.
Gef.: C 50.36; H 6.41; N 3.50; Cl 3.29.
20 Ber.: Molpeak (M + H)⁺ = 531.
Gef.: Molpeak (M + H)⁺ = 531.

Beispiel 23

25 1-[5-(2-Amino-imidazol-4-yl)-1-(4-amino-3,5-dichlor-benzolsulfonyl)-L-prolinyl]-4-methyl-piperidin

Man führt 0.10 g (0.18 mMol) 1-[(2S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-
4-yl)-4-(E)-penten-oyl]-4-methyl-piperidin × HCl × H₂O (Beispiel 2; R_f = 0.54) in 2 ml Methansulfinsäure
30 2 Stunden bei 20°C, gießt das Reaktionsgemisch in kalten (0°C) halbkonzentrierten Ammoniak und extrahiert
mit EtOAc. Die organische Phase wird getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Eindampfrück-
stand wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit EtOAc/EtOH/konz. Ammoniak (5 : 2 : 0.02) gereinigt.
Ausbeute: 0.05 g (56% der Theorie), Schaum;
Schmelzpunkt: 60°C;
R_f = 0.38;
35 [α]_D²⁵ = +51.4° (c = 0.36; EtOH);
C₂₀H₂₆Cl₂N₆O₃S:
Ber.: Molpeak M⁺ = 500/502/504 (Cl₂).
Gef.: Molpeak M⁺ = 500/502/504 (Cl₂).
Zur gleichen cyclisierten Verbindung gelangt man, wenn man in Anlehnung an Tetrahedron Letters 1994, 35,
40 351 – 354 versucht, die Verbindung dem Beispiels 2 ausgehend von 1-[(2S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfo-
namido)-5-oxo-pentanoyl]-4-methyl-piperidin (Beispiel 4e) mit 1 Eq. 2-Amino-imidazol × 0.5 H₂SO₄ in Methan-
sulfinsäure (2.5 Tage bei 20°C) zu synthetisieren.

Beispiel 24

45 1-[(2S)-5-(2-Amino-imidazol-4-yl)-2-(chinolin-8-sulfonamido)-4-(E)-penten-oyl]-4-methyl-piperidin × 2 HCl
a) 1-[Boc-Asp]-4-methyl-piperidin

50 Hergestellt analog Beispiel 1d aus 1-[Boc-Asp(OBzl)]-4-methyl-piperidin (Beispiel 1d) mit 1N-Natronlauge in
Ethanol.
Ausbeute: 77% der Theorie; Öl;
[α]_D²⁵ = 51.7° (c = 1.215; MeOH);
C₁₅H₂₆N₂O₅:
55 Ber.: Molpeak (M - H)⁻ = 313.
Gef.: Molpeak (M - H)⁻ = 313.
Die Abspaltung des Benzylrestes kann auch analog Beispiel 9d durch Hydrierung an Palladium-Kohle in
Eisessig oder in Ethanol erfolgen.

b) 1-(2S)-N-Boc-2-amino-4-hydroxy-butanoyl]-4-methyl-piperidin

60 Hergestellt analog Beispiel 1e aus 1-[Boc-Asp]-4-methyl-piperidin über das gemischte Anhydrid durch Reduk-
tion mit Natriumborhydrid.
Ausbeute: 55% der Theorie; Öl;
65 [α]_D²⁵ = -21.3° (c = 1.415; MeOH);
C₁₅H₂₈N₂O₄:
Ber.: Molpeak M⁺ = 300.
Gef.: Molpeak M⁺ = 300.

c) 1-[(2S)-N-Boc-2-amino-4-oxo-butanoyl]-4-methyl-piperidin

Hergestellt analog Beispiel 8c aus 1-[(2S)-N-Boc-2-amino-4-hydroxy-butanoyl]-4-methyl-piperidin durch Oxidation mit Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex in Dimethylsulfoxid.

Ausbeute: 90% der Theorie; Öl;

$[\alpha]_D^{25} = 16.4^\circ$ (c = 0.225; Chloroform)

5

d) 1-[(2S)-N-Boc-2-amino-5-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-4-(Z)-pentenoyl]-4-methyl-piperidin und
1-[(2S)-N-Boc-2-amino-5-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-4-(E)-pentenoyl]-4-methyl-piperidin

10

Hergestellt analog Beispiel 4f aus 1-[(2S)-N-Boc-2-amino-4-oxo-butanoyl]-4-methyl-piperidin mit (Imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-ylmethyl)-triphenylphosphonium-chlorid in THF/EtOH (1 : 1) und DBU. (Z)-Isomer (DC, Kieselgel, EtOAc/Ethanol (10 : 1); $R_f = 0.53$):

Ausbeute: 29.7% der Theorie;

Schmelzpunkt: 165–168°C;

$[\alpha]_D^{25} = +15.7^\circ$ (c = 0.375; MeOH);

$C_{22}H_{31}N_5O_3$:

Ber.: C 63.90; H 7.56; N 16.94.

Gef.: C 63.86; H 7.70; N 16.77.

Ber.: Molpeak $M^+ = 413$.

15

Gef.: Molpeak $M^+ = 413$.

E-Isomer ($R_f = 0.29$):

Ausbeute: 28.4% der Theorie;

Schmelzpunkt: 163–165°C;

$[\alpha]_D^{25} = +7.2^\circ$ (c = 0.25; MeOH);

25

Ber.: C 63.90; H 7.56; N 16.94.

Gef.: C 63.70; H 7.75; N 17.32.

Ber.: Molpeak $M^+ = 413$.

20

Gef.: Molpeak $M^+ = 413$.

e) 1-[(2S)-2-Amino-5-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-4-(E)-pentenoyl]-4-methyl-piperidin $\times 2 CF_3COOH$

30

Hergestellt analog Beispiel 8e aus 1-[(2S)-N-Boc-2-amino-5-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-4-methyl-piperidin mit Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

Ausbeute: 95% der Theorie, Schaum;

35

$C_{18}H_{23}N_5O \times 2 CF_3COOH$

f) 1-[(2S)-2-(Chinolin-8-sulfonamido)-5-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-4-(E)-pentenoyl]-4-methyl-piperidin

40

Hergestellt analog Beispiel 8f aus 1-[(2S)-2-Amino-5-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-4-(E)-pentenoyl]-4-methyl-piperidin $\times 2 CF_3COOH$ mit Chinolin-8-sulfochlorid und Triethylamin in Methylenchlorid.

Ausbeute: 65% der Theorie, Schaum;

$C_{26}H_{28}N_6O_3S$:

Ber.: Molpeak $M^+ = 504$.

45

Gef.: Molpeak $M^+ = 504$.

g) 1-[(2S)-5-(2-Amino-imidazol-4-yl)-2-(chinolin-8-sulfonamido)-4-(E)-pentenoyl]-4-methyl-piperidin $\times 2 HCl$

Hergestellt analog Beispiel 1h aus 1-[(2S)-2-(Chinolin-8-sulfonamido)-5-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-4-(E)-pentenoyl]-4-methyl-piperidin mit Hydrazin-Hydrat in Ethanol. Ausbeute: 60% der Theorie, Schaum;

50

$C_{23}H_{28}N_6O_3S \times 2 HCl$:

Ber.: Molpeak $(M + H)^+ = 469$.

Gef.: Molpeak $(M + H)^+ = 469$.

Beispiel 25

55

1-[(2S)-5-(2-Amino-imidazol-4-yl)-2-(chinolin-8-sulfonamido)-4-(E)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin $\times 2 HCl$

a) 1-[(2S)-N-Boc-2-amino-5-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin

60

Hergestellt analog Beispiel 11 aus 1-[(2S)-N-Boc-2-amino-5-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-4-(Z)-pentenoyl]-4-methyl-piperidin durch Hydrierung in Ethanol an Palladium-Kohle (10%) 3 Stunden bei 20°C und 3,4 bar (50 psi) und durch säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel mit EtOAc/Methanol (5 : 1).

65

Ausbeute: 58% der Theorie, Schaum ($R_f = 0.62$);

$C_{22}H_{33}N_5O_3$:

Ber.: Molpeak $M^+ = 415$.

65

Gef.: Molpeak $M^+ = 415$.

Als Nebenprodukt ($R_f = 0.40$) wird 1-[(2S)-N-Boc-2-amino-5-(4,5,6,7-tetrahydro-imidazo[1,2-a]pyrimidin-

2-yl)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin isoliert.

Die Hydrierung lässt sich in Ethanol auch an Raney-Nickel 3 Stunden bei 40°C und 3.4 bar (50 psi) durchführen; dabei wird praktisch kein (Tetrahydro)-Nebenprodukt beobachtet.

5 b) 1-[(2S)-2-Amino-5-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin \times 2 CF₃COOH

Hergestellt analog Beispiel 8e aus 1-[(2S)-N-Boc-2-amino-5-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin mit Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

Ausbeute: 91% der Theorie, Schaum;

10 C₁₇H₂₅N₅O \times 2 CF₃COOH

c) 1-[(2S)-2-(Chinolin-8-sulfonamido)-5-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin

15 Hergestellt analog Beispiel 8f aus 1-[(2S)-2-Amino-5-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-pentanoyl]-4-methyl-pipe-ridin \times 2 CF₃COOH mit Chinolin-8-sulfochlorid und Triethylamin in Methylenchlorid.

Ausbeute: 71% der Theorie, Schaum;

C₂₆H₃₀N₆O₃S:

Ber.: Molpeak M⁺ = 506.

Gef.: Molpeak M⁺ = 506.

20 d) 1-[(2S)-5-(2-Amino-imidazol-4-yl)-2-chinolin-8-sulfonamido]-pentanoyl]-4-methyl-piperidin \times 2 HCl

Hergestellt analog Beispiel 1h aus 1-[(2S)-2-(Chinolin-8-sulfonamido)-5-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-pen-tanoyl]-4-methyl-piperidin mit Hydrazin-Hydrat in Ethanol.

25 Ausbeute: 62% der Theorie, Schaum;

C₂₃H₃₀N₆O₃S \times 2 HCl:

Ber.: Molpeak (M + H)⁺ = 471.

Gef.: Molpeak (M + H)⁺ = 471.

Beispiel 26

30 1-[(2S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin \times HCl \times 1.5 H₂O

35 a) 1-[(2S)-5-(2-Amino-imidazol-4-yl)-2-N-Boc-amino-pentanoyl]-4-methyl-piperidin

Hergestellt analog Beispiel 1h aus 1-[(2S)-N-Boc-2-amino-5-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-pentanoyl]-4-me-thyl-piperidin mit Hydrazin-Hydrat in Ethanol.

Ausbeute: 58% der Theorie, Schaum;

40 C₁₉H₃₃N₅O₃:

Ber.: Molpeak (M + H)⁺ = 380.

Gef.: Molpeak (M + H)⁺ = 380.

45 b) 1-[(2S)-2-Amino-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin \times 2 CF₃COOH

Hergestellt analog Beispiel 8e aus 1-[(2S)-5-(2-Amino-imidazol-4-yl)-2-N-Boc-amino-pentanoyl]-4-methyl-pi-peridin mit Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

Ausbeute: 95% der Theorie, Schaum;

C₁₄H₂₅N₅O \times 2 CF₃COOH

50 c) 1-[(2S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin \times HCl \times 1.5 H₂O

Hergestellt analog Beispiel 8f mit 4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfochlorid und Triethylamin in Methylenchlorid.

55 Ausbeute: 17% der Theorie;

Schmelzpunkt: 148–150°C;

C₂₀H₂₈Cl₂N₆O₃S \times HCl \times 1.5 H₂O:

Ber.: Molpeak M⁺ = 502/504/506 (Cl₂).

Gef.: Molpeak M⁺ = 502/504/506 (Cl₂).

Beispiel 27

60 1-[rac-5-(2-Amino-imidazol-4-yl)-2-[N-(chinolin-8-sulfonyl)-N-(ethoxycarbonyl-methyl)-amino]-4-(E)-pen-tyl]-4-methyl-piperidin \times 2 HCl

a)
65 1-[rac-2-[N-(Chinolin-8-sulfonyl)-N-(ethoxycarbonyl-methyl)-amino]-5-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-4-(E)-pen-

ten-oyl]-4-methyl-piperidin

Hergestellt aus 1-[rac-2-(Chinolin-8-sulfonamido)-5-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-4-(E)-penten-oyl]-4-methyl-piperidin ($R_f = 0.32$) in DMSO bei 20°C durch Umsetzung mit 1 Eq. Kaliumtert.butylat und – nach 5 Minuten Rühren – mit 1 Eq. Bromessigsäure-ethylester. Nach 30 Minuten bei 20°C wird mit Wasser versetzt und mit EtOAc extrahiert. Der organische Extrakt wird getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Eindampfrückstand wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit EtOAc/EtOH (5 : 1) gereinigt.

Ausbeute: 78% der Theorie, Schaum ($R_f = 0.48$);

$C_{30}H_{34}N_6O_5S$:

Ber.: Molpeak ($M + H$)⁺ = 591.

Gef.: Molpeak ($M + H$)⁺ = 591.

5

10

15

20

25

35

40

45

55

60

65

b)

1-[rac-5-(2-Amino-imidazol-4-yl)-2-[N-(chinolin-8-sulfonyl)-N-(ethoxycarbonyl-methyl)-amino]-4-(E)-penten-oyl]-4-methyl-piperidin × 2 HCl

Hergestellt analog Beispiel 1h aus 1-[rac-2-{N-(Chinolin-8-sulfonyl)-N-(ethoxycarbonyl-methyl)-amino}-5-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-4-(E)-penten-oyl]-4-methyl-piperidin mit Hydrazin-Hydrat in EtOH.

Ausbeute: 56% der Theorie, Schaum;

$C_{27}H_{34}N_6O_5S \times 2 HCl$:

Ber.: Molpeak ($M + H$)⁺ = 555.

Gef.: Molpeak ($M + H$)⁺ = 555.

Beispiel 28

1-[rac-5-(2-Amino-imidazol-4-yl)-2-[N-(chinolin-8-sulfonyl)-N-(ethoxycarbonyl-methyl)-amino]-pentenoyl]-4-methyl-piperidin × 2 HCl

Hergestellt analog Beispiel 3 aus 1-[rac-5-(2-Amino-imidazol-4-yl)-2-[N-(chinolin-8-sulfonyl)-N-(ethoxycarbonyl-methyl)-amino]-4-(E)-penten-oyl]-4-methyl-piperidin × 2 HCl in EtOH durch Hydrierung an Palladium-Kohle (10%).

Ausbeute: 69% der Theorie, Schaum;

$C_{27}H_{34}N_6O_5S \times 2 HCl$:

Ber.: Molpeak ($M + H$)⁺ = 557.

Gef.: Molpeak ($M + H$)⁺ = 557.

30

35

Beispiel 29

1-[(2S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin × HCl × 1.5 H₂Oa) (2S)-N-Z-2-amino-5-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-4-(Z)-penten-säure-tert.butylester und
(2S)-N-Z-2-amino-5-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-4-(E)-penten-säure-tert.butylester

Hergestellt analog Beispiel 4f aus (2S)-N-Z-2-amino-4-oxo-buttersäure-tert.butylester (siehe Synthesis 1988, 786–791; herstellbar in guter Ausbeute auch aus Z-Asp-OtBu über Z-Asp[N(Me)OMe]-OtBu durch Reduktion mit 1.5 Eq. Diisobutylaluminiumhydrid in THF bei –75°C) mit (imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl-methyl)-triphenyl-phosphonium-chlorid in THF/EtOH (1 : 1) und DBU.

(Z)-Isomer:

Ausbeute: 26% der Theorie, Schaum;

$C_{23}H_{28}N_4O_4$:

Ber.: Molpeak M⁺ = 422.

Gef.: Molpeak M⁺ = 422.

45

50

(E)-Isomer:

Ausbeute: 27% der Theorie, Schaum;

Ber.: Molpeak M⁺ = 422.

Gef.: Molpeak M⁺ = 422.

55

b) (2S)-2-Amino-5-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-pentansäure-tert.butylester

Hergestellt analog Beispiel 14f aus (2S)-N-Z-2-amino-5-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-4-(Z)-penten-säure-tert.butylester in EtOH durch Hydrierung an Palladium-Kohle (10%).

Ausbeute: 45% der Theorie, Schaum;

$C_{15}H_{22}N_4O_2$

Zur gleichen Verbindung gelangt man, wenn (2S)-N-Z-2-amino-5-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-4-(E)-penten-säure-tert.butylester eingesetzt wird.

60

65

c) (2S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-pentansäure-tert.butylester

Hergestellt analog Beispiel 8f aus (2S)-2-Amino-5-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-pentansäure-tert.butylester mit 4-Amino-3,5-dichlor-benzosulfochlorid und Triethylamin in Methylenechlorid.

Ausbeute: 63% der Theorie, Schaum;
 $C_{21}H_{25}Cl_2N_5O_4S$

d) (2S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-pentansäure $\times CF_3COOH$

Hergestellt analog Beispiel 14b aus (2S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-pentansäure-tert.butylester mit Trifluoressigsäure in Methylenechlorid.

Ausbeute: 95% der Theorie, Schaum;
 $C_{17}H_{17}Cl_2N_5O_4S \times CF_3COOH$

e) 1-[(2S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin

Hergestellt analog Beispiel 1a aus (2S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-pentansäure $\times CF_3COOH$ in THF bei $T_i = -30^\circ C$ mit 2.5 Eq. N-Methyl-morpholin und 1.2 Eq. Chlorameisensäure-isobutylester, Umsetzung des gemischten Anhydrides mit 4-Methylpiperidin, und abschließend Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit EtOAc/EtOH (10 : 1).

Ausbeute: 75% der Theorie, Schaum;

$C_{23}H_{26}Cl_2N_6O_5S$:

Ber.: Molpeak $(M + H)^+ = 539/541/543 (Cl_2)$.
 Gef.: Molpeak $(M + H)^+ = 539/541/543 (Cl_2)$.

f) 1-[(2S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin
 $\times HCl \times 1.5 H_2O$

Hergestellt analog Beispiel 1h aus 1-[(2S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin mit Hydrazin-Hydrat in EtOH.

Ausbeute: 60% der Theorie;

Schmelzpunkt: 147–149°C

$C_{20}H_{28}Cl_2N_6O_3S \times HCl \times 1.5 H_2O$; Ber.: Molpeak $M^+ = 502/504/506 (Cl_2)$.
 Gef.: Molpeak $M^+ = 502/504/506 (Cl_2)$.

Beispiel 30

40 1-[(2S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin $\times HCl \times 1.5 H_2O$

a) (2S)-N-Z-2-amino-5-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-4-(E)-penten-säure $\times CF_3COOH$

45 Hergestellt analog Beispiel 14b aus (2S)-N-Z-2-amino-5-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-4-(E)-penten-säure-tert.butylester mit Trifluoressigsäure in Methylenechlorid.

Ausbeute: 93% der Theorie, Schaum;
 $C_{19}H_{18}N_4O_4 \times CF_3COOH$

50 b) 1-[(2S)-2-(N-Z-amino)-5-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-4-(E)-penten-oyl]-4-methyl-piperidin

Hergestellt analog Beispiel 1a aus (2S)-N-Z-2-amino-5-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-4-(E)-penten-Säure $\times CF_3COOH$ in THF bei $T_i = -30^\circ C$ mit 2.5 Eq. N-Methyl-morpholin und 1.2 Eq. Chlorameisensäure-isobutylester, Umsetzung des gemischten Anhydrides mit 4-Methyl-piperidin, und abschließend Reinigung durch Säulen-chromatographie an Kieselgel mit EtOAc/EtOH (10 : 1).

Ausbeute: 69% der Theorie, Schaum;
 $C_{25}H_{29}N_5O_3$

c) 1-[(2S)-2-Amino-5-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin

60 Hergestellt analog Beispiel 14f aus 1-[(2S)-2-(N-Z-amino)-5-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-4-(E)-penten-

oyl]-4-methyl-piperidin in EtOH durch Hydrierung an Palladium-Kohle (10%).

Ausbeute: 49% der Theorie, Schaum;

$C_{17}H_{25}N_5O$:

Ber.: Molpeak $M^+ = 315$.
 Gef.: Molpeak $M^+ = 315$.

d)
1-[(2S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin

Hergestellt analog Beispiel 14g aus 1-[(2S)-2-Amino-5-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin in Methylchlorid mit 4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido und Triethylamin. 5

Ausbeute: 58% der Theorie;

$C_{23}H_{28}Cl_2N_6O_3S$:

Ber.: Molpeak ($M + H$)⁺ = 539/541/543 (Cl₂).

Gef.: Molpeak ($M + H$)⁺ = 539/541/543 (Cl₂). 10

e) 1-[(2S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin
 $\times HCl \times 1.5 H_2O$

Hergestellt analog Beispiel 1h aus 1-[(2S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin mit Hydrazin-Hydrat in EtOH. 15

Ausbeute: 63% der Theorie;

Schmelzpunkt: 148–50°C.

Ber.: Molpeak M^+ = 502/504/506 (Cl₂).

Gef.: Molpeak M^+ = 502/504/506 (Cl₂). 20

Analog den vorstehenden Beispielen können folgende Verbindungen hergestellt werden:

1-[(S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-pyrrolidin

1-[(S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-hexamethylenimin

1-[(S)-2-(4-Dimethylamino-benzosulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-piperidin

1-[(S)-2-(4-Diethylamino-benzosulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-piperidin 25

1-[(S)-2-(Naphth-1-yl-amino-benzosulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-piperidin

[(S)-2-(5-Dimethylamino-naphth-1-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-piperidin

1-[(S)-2-(6,7-Dimethoxy-naphth-1-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-piperidin

1-[(S)-2-(Naphth-2-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-piperidin

1-[(S)-2-(5-Dimethylamino-naphth-2-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-piperidin 30

1-[(S)-2-(6,7-Dimethoxy-naphth-2-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-piperidin

1-[(S)-2-(Chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-piperidin

1-[(S)-2-(2-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-piperidin

1-[(S)-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-piperidin

1-[(S)-2-(4-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-piperidin 35

1-[(S)-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-piperidin

1-[(S)-2-(2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-piperidin

1-[(S)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-piperidin

1-[(S)-2-(4-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-piperidin

1-[(S)-2-(Isochinolin-5-yl-sulfonamido)-5-(imidazol-2-yl)-amino-pentanoyl]-piperidin 40

1-[(S)-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-5-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-piperidin

1-[(S)-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-6-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-piperidin

1-[(S)-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-7-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-piperidin

1-[(S)-2-(Isoindolin-5-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-piperidin

1-[(S)-2-(2,3,4,5-Tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-piperidin 45

1-[(S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-(*R,S*)-piperidin-2-carbonsäure

1-[(S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-(*R,S*)-pyrrolidin-2-carbonsäure-ethylester

1-[(S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-(*R,S*)-pyrrolidin-2-carbonsäure

1-[(S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-(*R,S*)-hexamethylenimin-2-carbonsäure-ethylester

1-[(S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-(*R,S*)-hexamethylenimin-2-carbonsäure

1-[(S)-2-(4-Amino-2,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-(*R,S*)-piperidin-2-carbonsäure-ethylester

1-[(S)-2-(4-Amino-2,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-(*R,S*)-piperidin-2-carbonsäure

1-[(S)-2-(4-Dimethylamino-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-(*R,S*)-piperidin-2-carbonsäure-ethylester 60

1-[(S)-2-(4-Dimethylamino-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-(*R,S*)-pyrrolidin-2-carbonsäure

1-[(S)-2-(4-Dimethylamino-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-(*R,S*)-piperidin-2-carbonsäure-ethylester

1-[(S)-2-(4-Dimethylamino-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-(*R,S*)-piperidin-2-carbonsäure 65

1-[(S)-2-(4-Dimethylamino-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-(*R,S*)-hexamethylenimin-

2-carbonsäure-ethylester
 1-[*(S*)-2-(4-Dimethylamino-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-(*R,S*)-hexamethylenimin-2-carbonsäure
 1-[*(S*)-2-(4-Diethylamino-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-(*R,S*)-piperidin-2-carbon-säure-ethylester
 5 1-[*(S*)-2-(4-Diethylamino-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-(*R,S*)-piperidin-2-carbon-säure
 1-[*(S*)-2-(5-Dimethylamino-naphth-1-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-(*R,S*)-piperidin-2-carbonsäure-ethylester
 10 1-[*(S*)-2-(5-Dimethylamino-naphth-1-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-(*R,S*)-piperidin-2-carbonsäure
 15 1-[*(S*)-2-(6,7-Dimethoxy-naphth-1-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-(*R,S*)-piperidin-2-carbonsäure-ethylester
 1-[*(S*)-2-(6,7-Dimethoxy-naphth-1-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-(*R,S*)-piperidin-2-carbonsäure
 20 1-[*(S*)-2-(Naphth-2-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-(*R,S*)-piperidin-2-carbonsäure-ethylester
 1-[*(S*)-2-(Naphth-2-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-(*R,S*)-piperidin-2-carbonsäure
 1-[*(S*)-2-(5-Dimethylamino-naphth-2-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-(*R,S*)-piperidin-2-carbonsäure-ethylester
 25 1-[*(S*)-2-(5-Dimethylamino-naphth-2-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-(*R,S*)-piperidin-2-carbonsäure
 1-[*(S*)-2-(6,7-Dimethoxy-naphth-2-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-(*R,S*)-piperidin-2-carbonsäure-ethylester
 30 1-[*(S*)-2-(6,7-Dimethoxy-naphth-2-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-(*R,S*)-piperidin-2-carbonsäure-ethylester
 1-[*(S*)-2-(2-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-(*R,S*)-piperidin-2-carbonsäure-ethylester
 35 1-[*(S*)-2-(2-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-(*R,S*)-piperidin-2-carbonsäure-ethylester
 1-[*(S*)-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-(*R,S*)-pyrrolidin-2-carbonsäure-ethyl-ester
 40 1-[*(S*)-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-(*R,S*)-pyrrolidin-2-carbonsäure-ethyl-ester
 1-[*(S*)-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-(*R,S*)-piperidin-2-carbonsäure-ethylester
 45 1-[*(S*)-2-(4-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-(*R,S*)-piperidin-2-carbonsäure-ethylester
 1-[*(S*)-2-(4-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-(*R,S*)-piperidin-2-carbonsäure-ethylester
 50 1-[*(S*)-2-(Isochinolin-5-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-(*R,S*)-piperidin-2-carbonsäure-ethylester
 1-[*(S*)-2-(Isochinolin-5-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-(*R,S*)-piperidin-2-carbonsäure
 1-[*(S*)-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-5-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-(*R,S*)-piperidin-2-carbonsäure-ethylester
 55 1-[*(S*)-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-5-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-(*R,S*)-piperidin-2-carbonsäure
 1-[*(S*)-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-6-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-(*R,S*)-piperidin-2-carbonsäure-ethylester
 60 1-[*(S*)-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-6-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-(*R,S*)-piperidin-2-carbonsäure-ethylester
 1-[*(S*)-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-7-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-(*R,S*)-piperidin-2-carbonsäure
 65 1-[*(S*)-2-(2,3,4,5-Tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-(*R,S*)-piperidin-2-carbonsäure-ethylester
 1-[*(S*)-2-(2,3,4,5-Tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-(*R,S*)-pi-

1-[(S)-2-(Isoindolin-5-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]- <i>(R,S)</i> -piperidin-2-carbonsäure-ethylester	
1-[(S)-2-(Isoindolin-5-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]- <i>(R,S)</i> -piperidin-2-carbonsäure	5
1-[(S)-2-(4-Amino-2,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin	
1-[(S)-2-(4-Dimethylamino-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin	
1-[(S)-2-(5-Dimethylamino-naphth-1-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin	
1-[(S)-2-(6,7-Dimethoxy-naphth-1-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin	
1-[(S)-2-(Isochinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin	
1-[(S)-2-(2-Methyl-isochinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin	10
1-[(S)-2-(4-Methyl-isochinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin	
1-[(S)-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin	
1-[(S)-2-(2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin	
1-[(S)-2-(4-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin	15
1-[(S)-2-(Isochinolin-5-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin	
1-[(S)-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-5-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin	
1-[(S)-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-6-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin	20
1-[(S)-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-7-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin	
1-[(S)-2-(Isoindolin-5-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin	
1-[(S)-2-(2,3,4,5-Tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin	25
1-[(S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]- <i>(2R,4R)</i> -4-methyl-piperidin-2-carbonsäure-methylester	
1-[(S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]- <i>(2R,4R)</i> -4-methyl-piperidin-2-carbonsäure-propylester	
1-[(S)-2-(4Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]- <i>(2R,4R)</i> -4-methyl-piperidin-2-carbonsäure-tert.butylester	30
1-[(S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]- <i>(2R,4R)</i> -4-methyl-piperidin-2-carbonsäure-benzylerster	
1-[(S)-2-(4-Dimethylamino-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]- <i>(2R,4R)</i> -4-methylpiperidin-2-carbonsäure-ethylester	35
1-[(S)-2-(4-Dimethylamino-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]- <i>(2R,4R)</i> -4-methyl-piperidin-2-carbonsäure	
1-[(S)-2-(Naphth-1-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]- <i>(2R,4R)</i> -4-methyl-piperidin-2-carbonsäure-ethylester	
1-[(S)-2-(Naphth-1-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]- <i>(2R,4R)</i> -4-methyl-piperidin-2-carbonsäure	40
1-[(S)-2-(5-Dimethylamino-naphth-1-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]- <i>(2R,4R)</i> -4-methyl-piperidin-2-carbon-säure-ethylester	
1-[(S)-2-(5-Dimethylamino-naphth-1-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]- <i>(2R,4R)</i> -4-methyl-piperidin-2-carbonsäure	45
1-[(S)-2-(6,7-Dimethoxy-naphth-1-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]- <i>(2R,4R)</i> -4-methyl-piperidin-2-carbonsäure-ethylester	
1-[(S)-2-(6,7-Dimethoxy-naphth-1-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]- <i>(2R,4R)</i> -4-methyl-piperidin-2-carbonsäure	
1-[(S)-2-(Chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]- <i>(2R,4R)</i> -4-methyl-piperidin-2-carbonsäure-ethylester	50
1-[(S)-2-(Chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]- <i>(2R,4R)</i> -4-methyl-piperidin-2-carbonsäure	
1-[(S)-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]- <i>(2R,4R)</i> -4-methyl-piperidin-2-carbonsäure	55
1-[(S)-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]- <i>(2R,4R)</i> -4-methyl-piperidin-2-carbonsäure-methylester	
1-[(S)-2-(4-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]- <i>(2R,4R)</i> -4-methyl-piperidin-2-carbonsäure-ethyl-ester	
1-[(S)-2-(4-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]- <i>(2R,4R)</i> -4-methyl-piperidin-2-carbonsäure	60
1-[(S)-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]- <i>(2R,4R)</i> -4-methyl-piperidin-2-carbonsäure-ethylester	
1-[(S)-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]- <i>(2R,4R)</i> -4-methyl-piperidin-2-carbonsäure	
1-[(S)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]- <i>(2R,4R)</i> -4-methyl-piperidin-2-carbonsäure-methylester	65
1-[(S)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]- <i>(2R,4R)</i> -4-methyl-piperidin-2-carbonsäure	

noyl]-2(R,4R)-4-methyl-piperidin-2-carbonsäure-propylester
 1-[(S)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pent-
 5 noyl]-2(R,4R)-4-methyl-piperidin-2-carbonsäure-tert.butylester
 1-[(S)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pent-
 10 noyl]-2(R,4R)-4-methyl-piperidin-2-carbonsäure-benzylester
 1-[(S)-2-(2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pent-
 15 noyl]-2(R,4R)-4-methyl-piperidin-2-carbonsäure-ethylester
 1-[(S)-2-(2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pent-
 20 noyl]-2(R,4R)-4-methyl-piperidin-2-carbonsäure
 1-[(S)-2-(4-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2(R,4R)-4-methyl-piperidin-2-car-
 25 bonsäure-ethylester
 1-[(S)-2-(Isochinolin-5-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2(R,4R)-4-methyl-piperidin-2-car-
 30 bonsäure
 1-[(S)-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-5-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2(R,4R)-4-me-
 35 thyl-piperidin-2-carbonsäure-ethylester
 1-[(S)-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-5-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2(R,4R)-4-me-
 40 thyl-piperidin-2-carbonsäure
 1-[(S)-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-6-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2(R,4R)-4-me-
 45 thyl-piperidin-2-carbonsäure-ethylester
 1-[(S)-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-6-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2(R,4R)-4-me-
 50 thyl-piperidin-2-carbonsäure
 1-[(S)-2-(Isoindolin-5-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2(R,4R)-4-methyl-piperidin-2-car-
 55 bonsäure-ethylester
 1-[(S)-2-(Isoindolin-5-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2(R,4R)-4-methyl-piperidin-2-car-
 60 bonsäure
 1-[(S)-2-(2,3,4,5-Tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pent-
 65 noyl]-2(R,4R)-4-methyl-piperidin-2-carbonsäure-ethylester
 1-[(S)-2-(2,3,4,5-Tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pent-
 70 noyl]-2(R,4R)-4-methyl-piperidin-2-carbonsäure
 1-[(S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-cyano-4-methyl-pi-
 75 peridin
 1-[(S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-(1H-tetrazol-
 80 5-yl)-4-methyl-piperidin
 1-[(S)-2-(2-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-cyano-4-methyl-piperidin
 85 1-[(S)-2-(2-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-4-me-
 90 thyl-piperidin
 1-[(S)-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-cyano-4-methyl-piperidin
 95 1-[(S)-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-4-me-
 100 thyl-piperidin
 1-[(S)-2-(2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-cyano-
 105 4-methyl-piperidin
 1-[(S)-2-(2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-(1H-te-
 110 trazol-5-yl)-4-methyl-piperidin
 1-[(S)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-cyano-
 115 4-methyl-piperidin
 1-[(S)-2-(4-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-cyano-
 120 4-methyl-piperidin
 1-[(S)-2-(4-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-(1H-te-
 125 trazol-5-yl)-4-methyl-piperidin
 1-[(S)-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-5-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-cyano-4-me-
 130 thyl-piperidin
 1-[(S)-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-5-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-cyano-4-me-
 135 thyl-piperidin

1-[(S)-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-6-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-4-methyl-piperidin		
1-[(S)-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-7-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-cyano-4-methyl-piperidin	5	
1-[(S)-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-7-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-4-methyl-piperidin		
1-[(S)-2-(2,3,4,5-Tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-cyano-4-methyl-piperidin		
1-[(S)-2-(2,3,4,5-Tetrahydro-1M-3-benzazepin-7-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-4-methyl-piperidin	10	
1-[(S)-2-(Isoindolin-5-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-cyano-4-methyl-piperidin		
1-[(S)-2-(Isoindolin-5-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-4-methyl-piperidin		
1-[(S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-hydroxymethyl-4-methyl-piperidin	15	
1-[(S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-acetoxymethyl-4-methyl-piperidin		
1-[(S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-propionyloxymethyl-4-methyl-piperidin		
1-[(S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-ethoxymethyl-4-methyl-piperidin	20	
1-[(S)-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-hydroxymethyl-4-methyl-piperidin		
1-[(S)-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-acetoxymethyl-4-methyl-piperidin	25	
1-[(S)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-hydroxymethyl-4-methyl-piperidin		
1-[(S)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-acetoxymethyl-4-methyl-piperidin		
1-[(S)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-propionyloxymethyl-4-methyl-piperidin	30	
1-[(S)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-ethoxymethyl-4-methyl-piperidin		
1-[(S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-aminomethyl-4-methyl-piperidin	35	
1-[(S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-ethylaminomethyl-4-methyl-piperidin		
1-[(S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-dimethylaminomethyl-4-methyl-piperidin		
1-[(S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-acetylaminomethyl-4-methyl-piperidin	40	
1-[(S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-ethoxycarbonylaminoethyl-4-methyl-piperidin		
1-[(S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-benzyloxycarbonylaminoethyl-4-methyl-piperidin	45	
1-[(S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-hydroxycarbonylmethylaminocarbonyl-4-methyl-piperidin		
1-[(S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-ethoxycarbonylmethylaminocarbonyl-4-methyl-piperidin		
1-[(S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-benzyloxycarbonylmethylaminocarbonyl-4-methyl-piperidin	50	
1-[(S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-aminocarbonyl-4-methyl-piperidin		
1-[(S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-ethylaminocarbonyl-4-methyl-piperidin	55	
1-[(S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-dimethylaminocarbonyl-4-methyl-piperidin		
1-[(S)-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-aminomethyl-4-methyl-piperidin		
1-[(S)-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-ethylaminomethyl-4-methyl-piperidin	60	
1-[(S)-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-dimethylaminomethyl-4-methyl-piperidin		
1-[(S)-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-acetylaminomethyl-4-methyl-piperidin	65	
1-[(S)-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-ethoxycarbonylaminomethyl-4-methyl-piperidin		
1-[(S)-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-benzyloxycarbonylaminomethyl-4-methyl-piperidin		

methyl-4-methyl-piperidin
 1-[*(S*)-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-hydroxycarbonylmethyla-
 minocarbonyl-4-methyl-piperidin
 1-[*(S*)-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-ethoxycarbonylmethyla-
 5 minocarbonyl-4-methyl-piperidin
 1-[*(S*)-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-benzylloxycarbonylmethy-
 lamino carbonyl-4-methyl-piperidin
 1-[*(S*)-2-(2-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-aminocarbonyl-4-methyl-
 piperidin
 10 1-[*(S*)-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-aminocarbonyl-4-methyl-
 piperidin
 1-[*(S*)-2-(4-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-aminocarbonyl-4-methyl-
 piperidin
 15 1-[*(S*)-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-ethyliaminocarbonyl-
 4-methyl-piperidin
 1-[*(S*)-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-dimethylaminocarbonyl-
 4-methyl-piperidin
 1-[*(S*)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-amino-
 20 methyl-4-methyl-piperidin
 1-[*(S*)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-ethyla-
 minomethyl-4-methyl-piperidin
 1-[*(S*)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-dime-
 thylamino-methyl-4-methyl-piperidin
 1-[*(S*)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-acetyla-
 25 minomethyl-4-methyl-piperidin
 1-[*(S*)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-ethox-
 ycarbonylaminomethyl-4-methyl-piperidin
 1-[*(S*)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-benzy-
 loxycarbonylaminomethyl-4-methyl-piperidin
 30 1-[*(S*)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-hydrox-
 ycarbonylaminocarbonyl-4-methyl-piperidin
 1-[*(S*)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-ethox-
 ycarbonylaminocarbonyl-4-methyl-piperidin
 35 1-[*(S*)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-benzy-
 loxycarbonyl methylaminocarbonyl-4-methyl-piperidin
 1-[*(S*)-2-(2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-amino-
 carbonyl-4-methyl-piperidin
 40 1-[*(S*)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-amino-
 carbonyl-4-methyl-piperidin
 1-[*(S*)-2-(4-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-amino-
 carbonyl-4-methyl-piperidin
 45 1-[*(S*)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-ethyla-
 minocarbonyl-4-methyl-piperidin
 1-[*(S*)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-dime-
 thylamino-carbonyl-4-methyl-piperidin
 50 1-[*(S*)-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-5-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-hydroxycar-
 bonylaminomethylaminocarbonyl-4-methyl-piperidin
 1-[*(S*)-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-5-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-ethoxycar-
 bonylaminomethylaminocarbonyl-4-methyl-piperidin
 55 1-[*(S*)-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-5-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-aminocarbo-
 nyl-4-methyl-piperidin
 1-[*(S*)-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-5-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-ethylamino-
 carbonyl-4-methyl-piperidin
 60 1-[*(S*)-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-5-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-dimethylami-
 nocarbonyl-4-methyl-piperidin
 1-[*(S*)-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-6-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-hydroxycar-
 bonylaminomethylaminocarbonyl-4-methyl-piperidin
 65 1-[*(S*)-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-6-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-ethoxycar-
 bonylaminomethylaminocarbonyl-4-methyl-piperidin
 1-[*(S*)-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-6-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-benzyloxyca-
 bonylaminomethylaminocarbonyl-4-methyl-piperidin
 1-[*(S*)-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-6-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-aminocarbo-
 ny-4-methyl-piperidin
 1-[*(S*)-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-6-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-ethylamino-
 carbonyl-4-methyl-piperidin
 1-[*(S*)-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-6-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-dimethylami-

nocarbonyl-4-methyl-piperidin	
1-[<i>(S)</i> -2-(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-7-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-hydroxycarbonylmethylaminocarbonyl-4-methyl-piperidin	
1-[<i>(S)</i> -2-(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-7-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-ethoxycarbonylmethylaminocarbonyl-4-methyl-piperidin	5
1-[<i>(S)</i> -2-(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-7-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-benzylloxycarbonylmethylaminocarbonyl-4-methyl-piperidin	
1-[<i>(S)</i> -2-(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-7-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-aminocarbonyl-4-methyl-piperidin	
1-[<i>(S)</i> -2-(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-7-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-ethylamino-carbonyl-4-methyl-piperidin	10
1-[<i>(S)</i> -2-(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-7-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-dimethylaminocarbonyl-4-methyl-piperidin	
1-[<i>(S)</i> -2-(2,3,4,5-Tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-amino-carbonyl-4-methyl-piperidin	
1-[<i>(S)</i> -2-(Isoindolin-5-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-aminocarbonyl-4-methyl-piperidin	15
1-[<i>(S)</i> -2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-2-methyl-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-piperidin	
1-[<i>(S)</i> -2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-2-methyl-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin	20
1-[<i>(S)</i> -2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-2-methyl-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-ethoxycarbonyl-piperidin	
1-[<i>(S)</i> -2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-2-methyl-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-carboxy-piperidin	
1-[<i>(S)</i> -2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-2-methyl-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-ethoxycarbonyl-4-methyl-piperidin	25
1-[<i>(S)</i> -2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-2-methyl-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-carboxy-4-methyl-piperidin	
1-[<i>(S)</i> -2-(Chinolin-8-yl-sulfonamido)-2-methyl-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin	
1-[<i>(S)</i> -2-(Chinolin-8-yl-sulfonamido)-2-methyl-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-ethoxycarbonyl-4-methyl-piperidin	30
1-[<i>(S)</i> -2-(Chinolin-8-yl-sulfonamido)-2-methyl-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-carboxy-4-methyl-piperidin	
1-[<i>(S)</i> -2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-2-methyl-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-piperidin	35
1-[<i>(S)</i> -2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-2-methyl-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin	
1-[<i>(S)</i> -2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-2-methyl-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-ethoxycarbonyl-piperidin	
1-[<i>(S)</i> -2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-2-methyl-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-carboxy-piperidin	40
1-[<i>(S)</i> -2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-2-methyl-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-ethoxycarbonyl-4-methyl-piperidin	
1-[<i>(S)</i> -2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-2-methyl-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-carboxy-4-methyl-piperidin	
1-[<i>(S)</i> -2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-2-methyl-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-carboxy-4-methyl-piperidin	45
1-[<i>(S)</i> -2-(1,2,3,4-Tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-2-methyl-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin	
1-[<i>(S)</i> -2-(1,2,3,4-Tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-2-methyl-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-ethoxycarbonyl-4-methyl-piperidin	
1-[<i>(S)</i> -2-(1,2,3,4-Tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-2-methyl-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-carboxy-4-methyl-piperidin	50
1-[<i>(S)</i> -2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-2-methyl-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-piperidin	
1-[<i>(S)</i> -2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-2-methyl-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin	
1-[<i>(S)</i> -2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-2-methyl-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-ethoxycarbonyl-piperidin	55
1-[<i>(S)</i> -2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-2-methyl-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-carboxy-piperidin	
1-[<i>(S)</i> -2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-2-methyl-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-ethoxycarbonyl-4-methyl-piperidin	
1-[<i>(S)</i> -2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-2-methyl-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-carboxy-4-methyl-piperidin	60
N-[<i>(S)</i> -2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-glycin-ethylester	
N-[<i>(S)</i> -2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-glycin	
N-[<i>(S)</i> -2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-N-[methyl]-glycin-ethylester	65
N-[<i>(S)</i> -2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-N-[methyl]-glycin	
N-[<i>(S)</i> -2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-N-[ethyl]-glycin-ethylester	

lester
N-[*(S*)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-N-[ethyl]-glycin
N-[*(S*)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-N-[2-methoxy-
ethyl]-glycin-ethylester
5 N-[*(S*)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-N-[2-methoxy-
ethyl]-glycin
N-[*(S*)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-N-[tetrahydrofuran-
2-yl-methyl]-glycin-ethylester
10 N-[*(S*)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-N-[tetrahydrofuran-
2-yl-methyl]-glycin
N-[*(S*)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-N-[tetrahydropyran-
2-yl-methyl]-glycin-ethylester
15 N-[*(S*)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-N-[tetrahydropyran-
2-yl-methyl]-glycin
N-[*(S*)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-N-[cyclobutyl]-glycin-
ethylester
20 N-[*(S*)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-N-[cyclopentyl]-gly-
cin-ethylester
N-[*(S*)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-N-[cyclohexyl]-glycin-
ethylester
25 N-[*(S*)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-N-[cycloheptyl]-glycin-
N-[*(S*)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-N-[3-methyl-bu-
tyl]-glycin
N-[*(S*)-2-(Chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-glycin-ethylester
30 N-[*(S*)-2-(Chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-glycin
N-[*(S*)-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-glycin-ethylester
N-[*(S*)-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-glycin
N-[*(S*)-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-N-[methyl]-glycin-ethyle-
ster
35 N-[*(S*)-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-N-[methyl]-glycin
N-[*(S*)-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-N-[cyclopropyl]-glycin-
ethylester
N-[*(S*)-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-N-[cyclopropyl]-glycin
N-[*(S*)-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-N-[cyclobutyl]-glycin-ethy-
40 lester
N-[*(S*)-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-N-[cyclobutyl]-glycin
N-[*(S*)-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-N-[cyclopentyl]-glycin-
ethylester
N-[*(S*)-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-N-[cyclopentyl]-glycin
N-[*(S*)-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-N-[cyclohexyl]-glycin-ethy-
45 lester
N-[*(S*)-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-N-[cyclohexyl]-glycin
N-[*(S*)-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-glycin-ethylester
N-[*(S*)-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-glycin
N-[*(S*)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-glycin-
ethylester
50 N-[*(S*)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-glycin
N-[*(S*)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-N-[met-
hyl]-glycin-ethylester
N-[*(S*)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-N-[met-
55 hyl]-glycin
N-[*(S*)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-N-[et-
hyl]-glycin-ethylester
N-[*(S*)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-N-[et-
60 hyl]-glycin
N-[*(S*)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-penta-
noyl]-N-[2-methoxy-ethyl]-glycin-ethylester
N-[*(S*)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-penta-
noyl]-N-[2-methoxy-ethyl]-glycin
65 N-[*(S*)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-N-[te-
trahydrofuran-2-yl-methyl]-glycin-ethylester
N-[*(S*)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-N-[te-
trahydrofuran-2-yl-methyl]-glycin

N-[*(S*)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-N-[tetrahydro-2H-pyran-2-yl-methyl]-glycin-ethylester
N-[*(S*)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-N-[tetrahydro-2M-pyran-2-yl-methyl]-glycin 5
N-[*(S*)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-N-[cyclopropyl]-glycin-ethylester
N-[*(S*)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-N-[cyclopropyl]-glycin
N-[*(S*)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-N-[cyclobutyl]-glycin-ethylester 10
N-[*(S*)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-N-[cyclobutyl]-glycin
N-[*(S*)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-N-[cyclopentyl]-glycin-ethylester 15
N-[*(S*)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-N-[cyclopentyl]-glycin
N-[*(S*)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-N-[cyclohexyl]-glycin-ethylester 20
N-[*(S*)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-N-[cyclohexyl]-glycin
N-[*(S*)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-N-[cycloheptyl]-glycin-ethylester
N-[*(S*)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-N-[cycloheptyl]-glycin 25
N-[*(S*)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-N-[benzyl]-glycin-ethylester
M-[*(S*)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-N-[benzyl]-glycin
N-[*(S*)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-N-[3-methyl-butyl]-glycin-ethylester 30
N-[*(S*)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-N-[3-methyl-butyl]-glycin
1-[*(S*)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonyl-N-methylamino)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-piperidin 35
1-[*(S*)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonyl-(N-ethoxycarbonylmethyl)amino)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-piperidin
1-[*(S*)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonyl-N-methyl-amino)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin
1-[*(S*)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonyl-(N-ethoxycarbonylmethyl)amino)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin 40
1-[*(S*)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonyl-(N-carboxymethyl)amino)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin
1-[*(S*)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonyl-(N-benzyloxycarbonylmethyl)amino)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin 45
1-[*(S*)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonyl-N-methyl-amino)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-ethoxycarbonyl-piperidin
1-[*(S*)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonyl-N-methyl-amino)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-piperidin-2-carbonsäure
1-[*(S*)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonyl-N-methyl-amino)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-ethoxycarbonyl-4-methyl-piperidin 50
1-[*(S*)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonyl-N-methyl-amino)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin-2-carbonsäure
1-[*(S*)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonyl-(N-ethoxycarbonylmethyl)amino)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-ethoxycarbonyl-4-methyl-piperidin
1-[*(S*)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonyl-(N-ethoxycarbonylmethyl)amino)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin-2-carbonsäure 55
1-[*(S*)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonyl-(N-carboxymethyl)amino)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-ethoxycarbonyl-4-methyl-piperidin
1-[*(S*)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonyl-(N-carboxymethyl)amino)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin-2-carbonsäure
1-[*(S*)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonyl-(N-benzyloxycarbonylmethyl)amino)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-ethoxy-carbonyl-4-methyl-piperidin 60
1-[*(S*)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonyl-(N-benzyloxycarbonylmethyl)amino)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin-2-carbonsäure
1-[*(S*)-2-(Chinolin-8-yl-sulfonyl-N-methyl-amino)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-piperidin
1-[*(S*)-2-(Chinolin-8-yl-sulfonyl-N-methyl-amino)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin 65
1-[*(S*)-2-(Chinolin-8-yl-sulfonyl-N-methyl-amino)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-ethoxycarbonyl-4-methyl-piperidin
1-[*(S*)-2-(Chinolin-8-yl-sulfonyl-N-methylamino)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin-2-car-

bonsäure
 1-[*(S*)-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonyl-N-methyl-amino)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-piperidin
 1-[*(S*)-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonyl-N-methyl-amino)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-4-methyl-pi-
 peridin
 5 1-[*(S*)-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonyl-(N-ethoxycarbonylmethyl)amino)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-penta-
 noyl]-4-methyl-piperidin
 1-[*(S*)-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonyl-(N-benzyloxycarbonylmethyl)amino)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-penta-
 noyl]-4-methyl-piperidin
 10 1-[*(S*)-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonyl-(N-carboxymethyl)amino)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-4-me-
 thyl-piperidin
 1-[*(S*)-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonyl-N-methyl-amino)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-ethoxycar-
 bonyl-4-methyl-piperidin
 1-[*(S*)-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonyl-N-methyl-amino)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-4-methyl-pipe-
 ridin-2-carbonsäure
 15 1-[*(S*)-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonyl-(N-ethoxycarbonylmethyl)amino)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-penta-
 noyl]-2-ethoxycarbonyl-4-methyl-piperidin
 1-[*(S*)-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonyl-(N-ethoxycarbonylmethyl)amino)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-penta-
 noyl]-4-methyl-piperidin-2-carbonsäure
 20 1-[*(S*)-2-(3Methyl-chinolin-8-yl-sulfonyl-(N-benzyloxycarbonylmethyl)amino)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-penta-
 noyl]-2-ethoxycarbonyl-4-methyl-piperidin
 1-[*(S*)-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonyl-(N-benzyloxycarbonylmethyl)amino)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-penta-
 noyl]-4-methyl-piperidin-2-carbonsäure
 25 1-[*(S*)-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonyl-(N-carboxymethyl)amino)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-4-me-
 thyl-piperidin-2-carbonsäure
 1-[*(S*)-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonyl-N-methyl-amino)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-pipe-
 ridin
 30 1-[*(S*)-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonyl-N-methyl-amino)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-4-me-
 thyl-piperidin
 1-[*(S*)-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonyl-N-methyl-amino)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2-et-
 hoxy carbonyl-4-methyl-piperidin
 1-[*(S*)-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonyl-N-methyl-amino)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-4-me-
 thyl-piperidin-2-carbonsäure
 35 1-[*(S*)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonyl-N-methyl-amino)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-penta-
 noyl]-4-methyl-piperidin
 1-[*(S*)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonyl-N-methyl-amino)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-penta-
 noyl]-4-methyl-piperidin
 40 1-[*(S*)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonyl-(N-ethoxycarbonylmethyl)amino)-5-(2-amino-imida-
 zol-4-yl)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin
 1-[*(S*)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonyl-(N-benzyloxycarbonylmethyl)amino)-5-(2-amino-
 imidazol-4-yl)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin
 45 1-[*(S*)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonyl-(N-carboxymethyl)amino)-5-(2-amino-imidazol-
 4-yl)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin
 1-[*(S*)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonyl-N-methyl-amino)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-penta-
 noyl]-2-ethoxycarbonyl-4-methyl-piperidin
 50 1-[*(S*)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonyl-N-methyl-amino)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-penta-
 noyl]-4-methyl-piperidin-2-carbonsäure
 1-[*(S*)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonyl-(N-ethoxycarbonylmethyl)amino)-5-(2-amino-imida-
 zol-4-yl)-pentanoyl]-2-ethoxycarbonyl-4-methyl-piperidin
 55 1-[*(S*)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonyl-(N-benzyloxycarbonylmethyl)amino)-5-(2-amino-
 imidazol-4-yl)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin-2-carbonsäure
 1-[*(S*)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonyl-(N-carboxymethyl)amino)-5-(2-amino-imidazol-
 4-yl)-pentanoyl]-2-ethoxycarbonyl-4-methyl-piperidin
 60 1-[*(S*)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonyl-(N-carboxymethyl)amino)-5-(2-amino-imidazol-
 4-yl)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin-2-carbonsäure
 1-[*(S*)-2-(4-Nitro-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-4-methyl-piperidin
 1-[*(S*)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2(R,4R)-2-hydroxyme-
 thyl-4-methyl-piperidin
 1-[*(S*)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2(R,4R)-2-(ethoxycar-
 bonylmethylaminocarbonyl)-4-methyl-piperidin
 1-[*(S*)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-2(R,4R)-2-(hydroxycar-
 bonylmethylaminocarbonyl)-4-methyl-piperidin
 1-[*(S*)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-pyrrolidin

1-[(S)-2-(5-Dimethylamino-naphth-2-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-*(R,S)*-piperidin-2-carbonsäure-ethylester
 1-[(S)-2-(5-Dimethylamino-naphth-2-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-*(R,S)*-piperidin-2-carbonsäure
 5 1-[(S)-2-(6,7-Dimethoxy-naphth-2-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-*(R,S)*-piperidin-2-carbonsäure-ethylester
 1-[(S)-2-(6,7-Dimethoxy-naphth-2-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-*(R,S)*-piperidin-2-carbonsäure
 10 1-[(S)-2-(Chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-*(R,S)*-piperidin-2-carbonsäure-ethyl-ester
 1-[(S)-2-(Chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-*(R,S)*-piperidin-2-carbonsäure
 15 1-[(S)-2-(2-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-*(R,S)*-piperidin-2-carbon-säure-ethylester
 1-[(S)-2-(2-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-*(R,S)*-piperidin-2-carbon-säure
 20 1-[(S)-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-*(R,S)*-piperidin-2-carbon-säure-ethylester
 1-[(S)-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-*(R,S)*-piperidin-2-carbon-säure
 25 1-[(S)-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-*(R,S)*-hexamethyleneimin-2-carbonsäure-ethylester
 1-[(S)-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-*(R,S)*-piperidin-2-carbon-säure
 30 1-[(S)-2-(4-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-*(R,S)*-piperidin-2-carbon-säure
 1-[(S)-2-(Isochinolin-5-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-*(R,S)*-piperidin-2-carbonsäure-ethyl-ester
 35 1-[(S)-2-(Isochinolin-5-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-*(R,S)*-piperidin-2-carbonsäure-ethyl-ester
 1-[(S)-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-5-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-*(R,S)*-piperidin-2-carbonsäure-ethyl-ester
 1-[(S)-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-5-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-*(R,S)*-piperidin-2-carbonsäure
 40 1-[(S)-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-6-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-*(R,S)*-piperidin-2-carbonsäure-ethyl-ester
 1-[(S)-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-6-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-*(R,S)*-piperidin-2-carbonsäure
 45 1-[(S)-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-7-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-*(R,S)*-piperidin-2-carbonsäure-ethyl-ester
 1-[(S)-2-(2,3,4,5-Tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-*(R,S)*-piperidin-2-carbonsäure-ethyl-ester
 50 1-[(S)-2-(2,3,4,5-Tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-*(R,S)*-piperidin-2-carbonsäure-ethyl-ester
 1-[(S)-2-(Isoindolin-5-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-*(R,S)*-piperidin-2-carbonsäure-ethyl-ester
 55 1-[(S)-2-(Isoindolin-5-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-*(R,S)*-piperidin-2-carbonsäure
 1-[(S)-2-(4-Amino-2,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-4-methyl-piperidin
 1-[(S)-2-(4-Dimethylamino-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-4-methyl-piperidin
 1-[(S)-2-(5-Dimethylamino-naphth-1-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-4-methyl-piperidin
 60 1-[(S)-2-(6,7-Dimethoxy-naphth-1-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-4-methyl-piperidin
 1-[(S)-2-(Isochinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-4-methyl-piperidin
 1-[(S)-2-(2-Methyl-isochinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-4-methyl-piperidin
 1-[(S)-2-(4-Methyl-isochinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-4-methyl-piperidin
 1-[(S)-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-4-methyl-piperidin
 65 1-[(S)-2-(2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-4-methyl-piperidin
 1-[(S)-2-(4-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-4-methyl-piperidin
 1-[(S)-2-(Isochinolin-5-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-4-methyl-piperidin

2-carbonsäure
 1-[*(S*)-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-5-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-*(2R,4R*)-4-methyl-piperidin-2-carbonsäure-ethylester
 1-[*(S*)-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-5-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-*(2R,4R*)-4-methyl-piperidin-2-carbonsäure
 5 1-[*(S*)-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-6-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-*(2R,4R*)-4-methyl-piperidin-2-carbonsäure-ethylester
 1-[*(S*)-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-6-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-*(2R,4R*)-4-methyl-piperidin-2-carbonsäure
 10 1-[*(S*)-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-7-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-*(2R,4R*)-4-methyl-piperidin-2-carbonsäure-ethylester
 1-[*(S*)-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-7-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-*(2R,4R*)-4-methyl-piperidin-2-carbonsäure
 15 1-[*(S*)-2-(Isoindolin-5-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-*(2R,4R*)-4-methyl-piperidin-2-carbonsäure-ethylester
 1-[*(S*)-2-(Isoindolin-5-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-*(2R,4R*)-4-methyl-piperidin-2-carbonsäure
 20 1-[*(S*)-2-(2,3,4,5-Tetrahydro-1M-3-benzazepin-7-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-*(2R,4R*)-4-methyl-piperidin-2-carbonsäure-ethylester
 1-[*(S*)-2-(2,3,4,5-Tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-*(2R,4R*)-4-methyl-piperidin-2-carbonsäure
 25 1-[*(S*)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-2-cyano-4-methyl-piperidin
 1-[*(S*)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-2-(1*H*-tetrazol-5-yl)-4-methyl-piperidin
 30 1-[*(S*)-2-(2-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-2-cyano-4-methyl-piperidin
 1-[*(S*)-2-(2-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-2-(1*H*-tetrazol-5-yl)-4-methyl-piperidin
 35 1-[*(S*)-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-2-cyano-4-methyl-piperidin
 1-[*(S*)-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-2-(1*H*-tetrazol-5-yl)-4-methyl-piperidin
 40 1-[*(S*)-2-(4-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-2-(1*H*-tetrazol-5-yl)-4-methyl-piperidin
 1-[*(S*)-2-(2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-2-cyano-4-methyl-piperidin
 45 1-[*(S*)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-2-cyano-4-methyl-piperidin
 1-[*(S*)-2-(4-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-2-cyano-4-methyl-piperidin
 50 1-[*(S*)-2-(4-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-2-cyano-4-methyl-piperidin
 1-[*(S*)-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-5-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-2-(1*H*-tetrazol-5-yl)-4-methyl-piperidin
 55 1-[*(S*)-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-6-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-2-cyano-4-methyl-piperidin
 1-[*(S*)-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-6-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-2-(1*H*-tetrazol-5-yl)-4-methyl-piperidin
 60 1-[*(S*)-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-7-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-2-(1*H*-tetrazol-5-yl)-4-methyl-piperidin
 1-[*(S*)-2-(2,3,4,5-Tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-2-cyano-4-methyl-piperidin
 65 1-[*(S*)-2-(2,3,4,5-Tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-2-(1*H*-tetrazol-5-yl)-4-methyl-piperidin
 1-[*(S*)-2-(Isoindolin-5-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-2-(1*H*-tetrazol-5-yl)-4-methyl-piperidin
 1-[*(S*)-2-(Isoindolin-5-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-2-(1*H*-tetrazol-5-yl)-4-methyl-piperidin

1-[(S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-2-hydroxymethyl-4-methyl-piperidin	5
1-[(S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-2-acetoxymethyl-4-methyl-piperidin	10
1-[(S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-2-propionyloxymethyl-4-methyl-piperidin	15
1-[(S)-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-2-hydroxymethyl-4-methyl-piperidin	20
1-[(S)-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-2-acetoxymethyl-4-methyl-piperidin	25
1-[(S)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-2-propionyloxymethyl-4-methyl-piperidin	30
1-[(S)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-2-ethoxymethyl-4-methyl-piperidin	35
1-[(S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-2-aminomethyl-4-methyl-piperidin	40
1-[(S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-2-ethylaminomethyl-4-methyl-piperidin	45
1-[(S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-2-dimethylaminomethyl-4-methyl-piperidin	50
1-[(S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-2-acetylaminomethyl-4-methyl-piperidin	55
1-[(S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-2-ethoxycarbonylamonomethyl-4-methyl-piperidin	60
1-[(S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-2-benzyloxycarbonylmethylaminomethyl-4-methyl-piperidin	65
1-[(S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-2-hydroxycarbonylmethylaminocarbonyl-4-methyl-piperidin	70
1-[(S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-2-ethoxycarbonylmethylaminocarbonyl-4-methyl-piperidin	75
1-[(S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-2-benzyloxycarbonylmethylaminocarbonyl-4-methyl-piperidin	80
1-[(S)-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-2-aminomethyl-4-methyl-piperidin	85
1-[(S)-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-2-ethylaminomethyl-4-methyl-piperidin	90
1-[(S)-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-2-dimethylaminomethyl-4-methyl-piperidin	95
1-[(S)-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-2-acetylaminomethyl-4-methyl-piperidin	100
1-[(S)-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-2-ethoxycarbonylamino-methyl-4-methyl-piperidin	105
1-[(S)-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-2-benzyloxycarbonylamino-methyl-4-methyl-piperidin	110
1-[(S)-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-2-hydroxycarbonylmethylaminocarbonyl-4-methyl-piperidin	115
1-[(S)-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-2-ethoxycarbonylmethylaminocarbonyl-4-methyl-piperidin	120
1-[(S)-2-(2-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-2-aminocarbonyl-4-methyl-piperidin	125
1-[(S)-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-2-aminocarbonyl-4-methyl-piperidin	130
1-[(S)-2-(4-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-2-aminocarbonyl-4-methyl-piperidin	135

1-[<i>(S</i>)-2-(2,3,4,5-Tetrahydro-1 <i>H</i> -3-benzazepin-7-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-2-aminocarbonyl-4-methyl-piperidin	
1-[<i>(S</i>)-2-(Isoindolin-5-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-2-aminocarbonyl-4-methyl-piperidin	5
1-[<i>(S</i>)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-2-methyl-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-piperidin	
1-[<i>(S</i>)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-2-methyl-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-4-methyl-piperidin	
1-[<i>(S</i>)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-2-methyl-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-2-ethoxycarbonyl-piperidin	10
1-[<i>(S</i>)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-2-methyl-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-2-carboxy-piperidin	
1-[<i>(S</i>)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-2-methyl-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-2-ethoxycarbonyl-4-methyl-piperidin	15
1-[<i>(S</i>)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-2-methyl-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-2-carboxy-4-methyl-piperidin	
1-[<i>(S</i>)-2-(Chinolin-8-yl-sulfonamido)-2-methyl-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-4-methyl-piperidin	
1-[<i>(S</i>)-2-(Chinolin-8-yl-sulfonamido)-2-methyl-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-2-ethoxycarbonyl-4-methyl-piperidin	
1-[<i>(S</i>)-2-(Chinolin-8-yl-sulfonamido)-2-methyl-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-2-carboxy-4-methyl-piperidin	20
1-[<i>(S</i>)-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-2-methyl-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-piperidin	
1-[<i>(S</i>)-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-2-methyl-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-4-methyl-piperidin	
1-[<i>(S</i>)-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-2-methyl-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-2-ethoxycarbonyl-piperidin	25
1-[<i>(S</i>)-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-2-methyl-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-2-carboxy-piperidin	
1-[<i>(S</i>)-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-2-methyl-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-2-ethoxycarbonyl-4-methyl-piperidin	
1-[<i>(S</i>)-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-2-methyl-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-2-carboxy-4-methyl-piperidin	30
1-[<i>(S</i>)-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-2-methyl-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-4-methyl-piperidin	
1-[<i>(S</i>)-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-2-methyl-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-2-ethoxycarbonyl-4-methyl-piperidin	35
1-[<i>(S</i>)-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-2-methyl-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-2-carboxy-4-methyl-piperidin	
1-[<i>(S</i>)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-2-methyl-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-piperidin	
1-[<i>(S</i>)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-2-methyl-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-4-methyl-piperidin	40
1-[<i>(S</i>)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-2-methyl-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-2-ethoxycarbonyl-piperidin	
1-[<i>(S</i>)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-2-methyl-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-2-carboxy-piperidin	
1-[<i>(S</i>)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-2-methyl-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-2-ethoxycarbonyl-4-methyl-piperidin	45
1-[<i>(S</i>)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-2-methyl-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-2-carboxy-4-methyl-piperidin	
N-[<i>(S</i>)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-glycin-ethylester	50
N-[<i>(S</i>)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-glycin	
N-[<i>(S</i>)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-N-[methyl]-glycin-ethylester	
N-[<i>(S</i>)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-N-[methyl]-glycin	55
N-[<i>(S</i>)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-N-[ethyl]-glycin-ethylester	
N-[<i>(S</i>)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-N-[ethyl]-glycin	
N-[<i>(S</i>)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-N-[2-methoxyethyl]-glycin-ethylester	
N-[<i>(S</i>)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-N-[2-methoxyethyl]-glycin	60
N-[<i>(S</i>)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-N-[tetrahydrofuran-2-yl-methyl]-glycin-ethylester	
N-[<i>(S</i>)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-N-[tetrahydrofuran-2-yl-methyl]-glycin	
N-[<i>(S</i>)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-N-[tetrahydropyran-2-yl-methyl]-glycin-ethylester	65
N-[<i>(S</i>)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-N-[tetrahydropyran-2-yl-methyl]-glycin	

ran-2-yl-methyl]-glycin
 N-[*(S*)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-N-[cyclobutyl]-gly-
 cin-ethylester
 N-[*(S*)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-N-[cyclobutyl]-gly-
 cin
 5 N-[*(S*)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-N-[cyclopen-
 tyl]-glycin-ethylester
 N-[*(S*)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-N-[cycloopen-
 tyl]-glycin
 10 N-[*(S*)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-N-[cyclohexyl]-gly-
 cin-ethylester
 N-[*(S*)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-N-[cyclohexyl]-gly-
 cin
 15 N-[*(S*)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-N-[cyclohep-
 tyl]-glycin-ethylester
 N-[*(S*)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-N-[cyclohep-
 tyl]-glycin
 20 N-[*(S*)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-N-[3-methyl-bu-
 tyl]-glycin
 N-[*(S*)-2-(Chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-glycin-ethylester
 25 N-[*(S*)-2-(Chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-glycin
 N-[*(S*)-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-glycin-ethylester
 N-[*(S*)-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-glycin
 30 N-[*(S*)-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-N-[methyl]-glycin-ethy-
 lester
 N-[*(S*)-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-N-[cyclopropyl]-glycin-
 ethylester
 35 N-[*(S*)-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-N-[cyclopropyl]-glycin
 N-[*(S*)-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-N-[cyclobutyl]-glycin-
 ethylester
 N-[*(S*)-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-N-[cyclobutyl]-glycin
 40 N-[*(S*)-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-N-[cyclopentyl]-glycin
 N-[*(S*)-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-N-[cyclohexyl]-glycin-
 ethylester
 N-[*(S*)-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-glycin-ethyle-
 ster
 45 N-[*(S*)-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-glycin
 N-[*(S*)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-gly-
 cin-ethylester
 N-[*(S*)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-N-[me-
 thyl]-glycin-ethylester
 50 N-[*(S*)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-N-[et-
 hyl]-glycin
 N-[*(S*)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-N-[et-
 hyl]-glycin
 55 N-[*(S*)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-N-[te-
 trahydrofuran-2-yl-methyl]-glycin-ethylester
 N-[*(S*)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-N-[te-
 trahydrofuran-2-yl-methyl]-glycin-ethylester
 60 N-[*(S*)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-N-[te-
 trahydrofuran-2-yl-methyl]-glycin
 N-[*(S*)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-N-[te-
 trahydro-2H-pyran-2-yl-methyl]-glycin-ethylester
 65 N-[*(S*)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-N-[te-
 trahydro-2H-pyran-2-yl-methyl]-glycin
 N-[*(S*)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-N-[cyclo-
 propyl]-glycin-ethylester
 N-[*(S*)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-N-[cyclo-
 propyl]-glycin

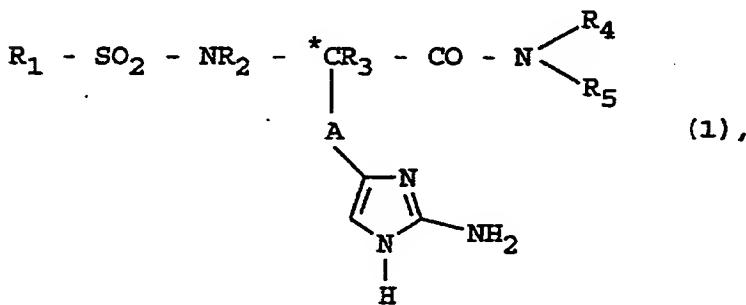
N-[<i>(S</i>)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-N-[cyclobutyl]-glycin-ethylester	
N-[<i>(S</i>)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-N-[cyclopentyl]-glycin	5
N-[<i>(S</i>)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-N-[cyclopentyl]-glycin-ethylester	
N-[<i>(S</i>)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-N-[cyclopentyl]glycin	
N-[<i>(S</i>)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-N-[cyclohexyl]-glycin-ethylester	10
N-[<i>(S</i>)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-N-[cyclohexyl]-glycin	
N-[<i>(S</i>)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-N-[cycloheptyl]-glycin-ethylester	15
N-[<i>(S</i>)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-N-[cycloheptyl]-glycin	
N-[<i>(S</i>)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-N-[benzyl]-glycin-ethylester	20
N-[<i>(S</i>)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-N-[benzyl]-glycin	
N-[<i>(S</i>)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-N-[3-methyl-butyl]-glycin-ethylester	25
N-[<i>(S</i>)-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-N-[3-methyl-butyl]-glycin	
1-[<i>(S</i>)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonyl-N-methyl-amino)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-piperidin	30
1-[<i>(S</i>)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonyl-(N-ethoxycarbonylmethyl)amino)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-piperidin	
1-[<i>(S</i>)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonyl-N-methyl-amino)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-4-methyl-piperidin	
1-[<i>(S</i>)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonyl-(N-ethoxycarbonylmethyl)amino)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-4-methyl-piperidin	35
1-[<i>(S</i>)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonyl-(N-carboxymethyl)amino)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-4-methyl-piperidin	
1-[<i>(S</i>)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonyl-(N-benzyloxycarbonylmethyl)amino)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-4-methyl-piperidin	
1-[<i>(S</i>)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonyl-N-methyl-amino)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-2-ethoxycarbonyl-piperidin	40
1-[<i>(S</i>)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonyl-N-methyl-amino)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-piperidin-2-carbonsäure	
1-[<i>(S</i>)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonyl-N-methyl-amino)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-2-ethoxycarbonyl-4-methyl-piperidin	
1-[<i>(S</i>)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonyl-N-methyl-amino)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-4-methyl-piperidin-2-carbonsäure	45
1-[<i>(S</i>)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonyl-(N-ethoxycarbonylmethyl)amino)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-2-ethoxycarbonyl-4-methyl-piperidin	
1-[<i>(S</i>)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonyl-(N-ethoxycarbonylmethyl)amino)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-4-methyl-piperidin-2-carbonsäure	
1-[<i>(S</i>)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonyl-(N-carboxymethyl)amino)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-2-ethoxycarbonyl-4-methyl-piperidin	50
1-[<i>(S</i>)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonyl-(N-carboxymethyl)amino)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-4-methyl-piperidin-2-carbonsäure	
1-[<i>(S</i>)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonyl-(N-benzyloxycarbonyl-methyl)amino)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-2-ethoxy-carbonyl-4-methyl-piperidin	
1-[<i>(S</i>)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonyl-(N-benzyloxycarbonyl-methyl)amino)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-4-methyl-piperidin-2-carbonsäure	55
1-[<i>(S</i>)-2-(Chinolin-8-yl-sulfonyl-N-methyl-amino)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-piperidin	
1-[<i>(S</i>)-2-(Chinolin-8-yl-sulfonyl-N-methyl-amino)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-4-methyl-piperidin	
1-[<i>(S</i>)-2-(Chinolin-8-yl-sulfonyl-N-methyl-amino)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-2-ethoxycarbonyl-4-methyl-piperidin	60
1-[<i>(S</i>)-2-(Chinolin-8-yl-sulfonyl-N-methyl-amino)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-4-methyl-piperidin-2-carbonsäure	
1-[<i>(S</i>)-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonyl-N-methyl-amino)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-piperidin	
1-[<i>(S</i>)-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonyl-N-methyl-amino)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-4-methyl-piperidin	65
1-[<i>(S</i>)-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonyl-(N-ethoxycarbonylmethyl)amino)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-4-methyl-piperidin	
1-[<i>(S</i>)-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonyl-(N-benzyloxycarbonylmethyl)amino)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-pen-	

ten-oyl]-4-methyl-piperidin
 1-[*(S)*-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonyl-(N-carboxymethyl)amino)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-4-methyl-piperidin
 1-[*(S)*-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonyl-N-methyl-amino)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-2-ethoxy-
 5 carbonyl-4-methyl-piperidin
 1-[*(S)*-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonyl-N-methyl-amino)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-4-methyl-pi-
 peridin-2-carbonsäure
 1-[*(S)*-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonyl-(N-ethoxycarbonylmethyl)amino)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-2-ethoxycarbonyl-4-methyl-piperidin
 1-[*(S)*-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonyl-(N-ethoxycarbonylmethyl)amino)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-4-methyl-piperidin-2-carbonsäure
 10 1-[*(S)*-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonyl-(N-benzylloxycarbonylmethyl)amino)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-pen-
 1-[*(S)*-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonyl-(N-benzylloxycarbonylmethyl)amino)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-pen-
 15 ten-oyl]-4-methyl-piperidin-2-carbonsäure
 1-[*(S)*-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonyl-(N-carboxymethyl)amino)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-pen-
 1-[*(S)*-2-(3-Methyl-chinolin-8-yl-sulfonyl-8-yl-sulfonyl-(N-carboxymethyl)amino)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-pen-
 20 1-[*(S)*-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonyl-N-methyl-amino)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-4-methyl-piperidin
 1-[*(S)*-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonyl-N-methyl-amino)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-2-ethoxycarbonyl-4-methyl-piperidin
 25 1-[*(S)*-2-(1,2,3,4-Tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonyl-N-methyl-amino)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-penten-oyl]-4-methyl-piperidin-2-carbonsäure
 1-[*(S)*-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonyl-N-methyl-amino)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-pen-
 30 ten-oyl]-piperidin
 1-[*(S)*-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonyl-N-methyl-amino)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-pen-
 1-[*(S)*-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonyl-(N-ethoxycarbonylmethyl)amino)-5-(2-amino-imida-
 35 zol-4-yl)-4-penen-oyl]-4-methyl-piperidin
 1-[*(S)*-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonyl-(N-benzylloxycarbonylmethyl)amino)-5-(2-amino-
 1-[*(S)*-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonyl-(N-carboxymethyl)amino)-5-(2-amino-imidazol-
 40 4-yl)-4-penten-oyl]-4-methyl-piperidin
 1-[*(S)*-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonyl-N-methyl-amino)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-pen-
 1-[*(S)*-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonyl-(N-ethoxycarbonylmethyl)amino)-5-(2-amino-imida-
 45 zol-4-yl)-4-peten-oyl]-2-ethoxycarbonyl-4-methyl-piperidin
 1-[*(S)*-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonyl-(N-ethoxycarbonylmethyl)amino)-5-(2-amino-imida-
 1-[*(S)*-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonyl-8-yl-sulfonyl-(N-carboxymethyl)amino)-5-(2-amino-
 50 imidazol-4-yl)-4-peten-oyl]-4-methyl-piperidin
 1-[*(S)*-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonyl-(N-carboxymethyl)amino)-5-(2-amino-imidazol-
 4-yl)-4-peten-oyl]-2-ethoxycarbonyl-4-methyl-piperidin
 1-[*(S)*-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonyl-(N-carboxymethyl)amino)-5-(2-amino-imidazol-
 4-yl)-4-peten-oyl]-4-methyl-piperidin-2-carbonsäure
 1-[*(S)*-2-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-yl-sulfonyl-(N-benzylloxycarbonylmethyl)amino)-5-(2-amino-
 55 imidazol-4-yl)-4-peten-oyl]-2-ethoxycarbonyl-4-methyl-piperidin
 1-[*(S)*-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-peten-oyl]-2-hydrox-
 1-[*(S)*-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-peten-oyl]-2-(R,4R)-2-(ethox-
 60 carbonylmethyl-aminocarbonyl)-4-methyl-piperidin
 1-[*(S)*-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-peten-oyl]-2-(R,4R)-2-(hydrox-
 carbonylmethylaminocarbonyl)-4-methyl-piperidin
 1-[*(S)*-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-3-(2-amino-imidazol-4-yl)-propanoyl]-4-methyl-piperidin
 1-[*(S)*-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-3-(2-amino-imidazol-4-yl)-propanoyl]-2(R,4R)-4-methyl-pipe-
 65 ridin-2-carbonsäure-ethylester
 1-[*(S)*-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-3-(2-amino-imidazol-4-yl)-propanoyl]-2(R,4R)-4-methyl-pipe-
 ridin-2-carbonsäure
 1-[*(S)*-2-(3-Methyl-chinolin-8-sulfonamido)-3-(2-amino-imidazol-4-yl)-propanoyl]-2(R,4R)-4-methyl-piperidin-
 1-[*(S)*-2-(3-Methyl-chinolin-8-sulfonamido)-3-(2-amino-imidazol-4-yl)-propanoyl]-2(R,4R)-4-methyl-piperidin-
 1-[*(S)*-2-(3-Methyl-chinolin-8-sulfonamido)-3-(2-amino-imidazol-4-yl)-propanoyl]-2(R,4R)-4-methyl-piperidin-

- 2-carbonsäure
 1-[^(S)-2-[^(3-R,S)-3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-sulfonamido]-3-(2-amino-imidazol-4-yl)-propanoyl]-⁵(2R,4R)-4-methyl-piperidin-2-carbonsäure-ethylester
 1-[^(S)-2-[^(3-R,S)-3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-sulfonamido]-3-(2-amino-imidazol-4-yl)-propanoyl]-¹⁰(2R,4R)-4-methyl-piperidin-2-carbonsäure
 1-[^(S)-2-[N-[3-Methyl-chinolin-8-sulfonyl]-N-[ethoxycarbonylmethyl]amino]-3-(2-amino-imidazol-4-yl)-propanoyl]-4-methyl-piperidin
 1-[^(S)-2-[N-[3-Methyl-chinolin-8-sulfonyl]-N-[hydroxycarbonylmethyl]amino]-3-(2-amino-imidazol-4-yl)-propanoyl]-4-methyl-piperidin
 1-[^(S)-2-[N-[3-R,S)-3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-sulfonyl]-N-[ethoxycarbonyl-methyl]amino]-3-(2-amino-imidazol-4-yl)-propanoyl]-4-methyl-piperidin
 1-[^(S)-2-[N-[3-R,S)-3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-sulfonyl]-N-[hydroxycarbonyl-methyl]amino]-3-(2-amino-imidazol-4-yl)-propanoyl]-4-methyl-piperidin
 1-[^(S)-2-[4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido]-4-(2-amino-imidazol-4-yl)-butanoyl]-4-methyl-piperidin
 1-[^(S)-2-[4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido]-4-(2-amino-imidazol-4-yl)-butanoyl]-¹⁵(2R,4R)-4-methyl-piperidin-2-carbonsäure-ethylester
 1-[^(S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-4-(2-amino-imidazol-4-yl)-butanoyl]-4-methyl-piperidin-2-carbonsäure
 1-[^(S)-2-(3-Methyl-chinolin-8-sulfonamido)-4-(2-amino-imidazol-4-yl)-butanoyl]-²⁰(2R,4R)-4-methyl-piperidin-2-carbonsäure-ethylester
 1-[^(S)-2-(3-Methyl-chinolin-8-sulfonamido)-4-(2-amino-imidazol-4-yl)-butanoyl]-²⁵(2R,4R)-4-methyl-piperidin-2-carbonsäure
 1-[^(S)-2-[^(3-R,S)-3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-sulfonamido]-4-(2-amino-imidazol-4-yl)-butanoyl]-³⁰(2R,4R)-4-methyl-piperidin-2-carbonsäure
 1-[^(S)-2-[N-[3-Methyl-chinolin-8-sulfonyl]-N-[ethoxycarbonylmethyl]amino]-4-(2-amino-imidazol-4-yl)-butanoyl]-4-methyl-piperidin
 1-[^(S)-2-[N-[3-Methyl-chinolin-8-sulfonyl]-N-[hydroxycarbonylmethyl]amino]-4-(2-amino-imidazol-4-yl)-butanoyl]-4-methyl-piperidin
 1-[^(S)-2-[N-[3-R,S)-3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-sulfonyl]-N-[ethoxycarbonyl-methyl]amino]-4-(2-amino-imidazol-4-yl)-butanoyl]-4-methyl-piperidin
 1-[^(S)-2-[N-[3-R,S)-3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-sulfonyl]-N-[hydroxycarbonyl-methyl]amino]-3-(2-amino-imidazol-4-yl)-butanoyl]-4-methyl-piperidin
 35

Patentansprüche

1. Substituierte 2-Amino-imidazole



in der

A eine Alkylengruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Alkenylengruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, in der jeweils die Doppelbindung in α -Stellung zu dem Imidazolring steht,

R₁ einen gegebenenfalls durch eine Alkyl-, Alkoxy-, Dimethylamino-, Diethylamino-, Nitro-, Amino-, Cyano- oder Trifluormethylgruppe oder ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom monosubstituierten Phenylrest, einen durch Alkyl- oder Alkoxygruppen disubstituierten Phenylrest, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder einen durch eine Aminogruppe und zwei Chlor- oder Bromatome trisubstituierten Phenylrest,

einen gegebenenfalls durch eine Alkyl-, Alkoxy-, Dimethylamino- oder Diethylaminogruppe oder ein Chloratom monosubstituierten 1-Naphthyl- oder 2-Naphthyl-Rest oder einen durch Alkyl- oder Alkoxygruppen disubstituierten 1-Naphthyl- oder 2-Naphthyl-Rest, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

einen gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe substituierten Chinolin-8-yl-, Isochinolin-5-yl-, Isochinolin-6-yl- oder Isochinolin-7-yl-Rest,

einen gegebenenfalls im nichtaromatischen Ring durch eine Alkylgruppe substituierten Isoindolin-5-yl-,

5 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-8-yl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-5-yl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-6-yl-,
 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-7-yl- oder 2,3,4,5-Tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl-Rest,
 einen 5,6,7,8-Tetrahydro-1-naphthyl-, 5,6,7,8-Tetrahydro-2-naphthyl-, Anthracen-1-yl-, Anthrachinon-1-yl-,
 9H-Fluoren-3-yl-, Dibenzofuran-2-yl-, Dibenzofuran-4-yl-, 9H-Xanthen-2-yl-, Dibenzothiophen-2-yl- oder
 Phenoxathiin-2-yl-Rest,
 R₂ ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe oder eine Y₁-CO-(C₁-C₃)Alkyl-Gruppe, wobei
 Y₁ einen Hydroxy-, Alkoxy-, Benzyloxy-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylamino-Rest darstellt,
 R₃ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,
 R₄ eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Alkenylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine
 Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, einen Alkoxyalkyl-, Benzyl-, Tetrahydrofuran-2-yl-methyl-
 oder Tetrahydropyran-2-yl-methyl-Rest,
 R₅ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Alkenylgruppe mit 3 bis 6
 Kohlenstoffatomen, eine Y₁-CO-(C₁-C₃)Alkyl- oder (p-Y₁-CO-C₆H₄)-(C₁-C₃)Alkyl-Gruppe, wo-
 bei Y₁ wie eingangs erwähnt definiert ist, oder
 R₄ und R₅ zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom einen gegebenenfalls durch eine Alkyl-
 oder Alkoxygruppe oder durch einen Rest W monosubstituierten Alkylenimino-Rest oder einen durch eine
 Alkylgruppe und einen Rest W disubstituierten Alkylenimino-Rest, wobei der Alkylenimino-Rest 4 bis 6
 Kohlenstoffatome enthalten kann und
 W eine HOCH₂, Alkoxy-CH₂, Alkyl-CO-O-CH₂, Alkoxy-CO-O-CH₂, H₂N-CH₂, Alkyl-NH-
 CH₂, Benzyl-NH-CH₂, Alkyl-CO-NH-CH₂, Alkoxy-CO-NH-CH₂, Benzyloxy-CO-NH-CH₂,
 (Alkyl)₂N-CH₂, (Benzyl)N-CH₂, NC, 1H-Tetrazol-5-yl- oder Y₂-CO-Gruppe, wobei
 Y₂ einen Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino-, Benzylamino-, Dialkylamino-, Dibenzylamino-, (Car-
 boxy-alkyl)amino-, (Alkoxycarbonyl-alkyl)amino- oder (Benzyloxycarbonyl-alkyl)amino-Rest darstellt,
 bedeuten, wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl- und Alkylenteile
 jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten können,
 deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze.
 30 2 Substituierte 2-Amino-imidazole der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der
 A eine Alkylengruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine Alkenylengruppe mit 3 oder 4 Kohlenstoff-
 atomen, in der jeweils die Doppelbindung in α-Stellung zu dem Imidazolring steht,
 R₁ einen durch eine Alkyl-, Alkoxy-, Dimethylamino-, Diethylamino-, Nitro- oder Aminogruppe in 4-Posi-
 tion monosubstituierten Phenylrest, einen durch zwei Alkyl- oder zwei Alkoxygruppen in 3,4-Position
 disubstituierten Phenylrest oder einen durch eine Aminogruppe in 4-Position und durch zwei Chlor- oder
 Bromatome in 3,5- oder 2,5-Position trisubstituierten Phenylrest,
 einen gegebenenfalls durch eine Alkyl-, Alkoxy- oder Dimethylaminogruppe monosubstituierten 1-Naph-
 hyl- oder 2-Naphthyl-Rest oder einen durch zwei Alkyl- oder zwei Alkoxy-Gruppen disubstituierten
 1-Naphthyl- oder 2-Naphthyl-Rest,
 einen gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe substituierten Chinolin-8-yl- oder Isochinolin-5-yl-Rest,
 einen gegebenenfalls im nichtaromatischen Ring durch eine Alkylgruppe substituierten Isoindolin-5-yl-,
 1,2,3,4-Tetrahydro-chinolin-8-yl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-5-yl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-6-yl-,
 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-7-yl- oder 2,3,4,5-Tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl-Rest,
 R₂ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,
 R₃ ein Wasserstoffatom,
 R₄ eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen
 oder eine Benzyloxygruppe,
 R₅ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe oder eine Y₁-CO-CH₂-Gruppe, wobei
 Y₁ einen Hydroxy-, Alkoxy-, Benzyloxy-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylamino-Rest darstellt,
 oder R₄ und R₅ zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom einen gegebenenfalls durch eine
 Alkylgruppe oder einen Rest W oder durch eine Alkylenimino- und einen Rest W substituierten Alkylenimi-
 no-Rest, wobei der Alkylenimino-Rest 4 bis 6 Kohlenstoffatome enthalten kann und
 W eine Y₂-CO-Gruppe darstellt, wobei
 Y₂ einen Hydroxy-, Alkoxy-, Benzyloxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, (Carboxy-alkyl)amino-, (Alk-
 oxycarbonyl-alkyl)amino- oder (Benzyloxycarbonyl-alkyl)amino-Rest darstellt,
 bedeuten, wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl- und Alkylenteile
 jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten können,
 deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze.
 3. Substituierte 2-Amino-imidazole der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der
 A eine Alkylengruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine Propenylengruppe, in der die Doppelbin-
 dung in α-Stellung zu dem Imidazolring steht,
 R₁ einen durch eine Aminogruppe in 4-Position und durch zwei Chloratome in 3,5- oder 2,5-Position
 trisubstituierten Phenylrest,

einen gegebenenfalls durch eine Dimethylaminogruppe substituierten 1-Naphthyl- oder 2-Naphthyl-Rest,
 einen gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierten Chinolin-8-yl- oder Isochinolin-5-yl-Rest,
 einen gegebenenfalls im nichtaromatischen Ring durch eine Methylgruppe substituierten 1,2,3,4-Tetrahy-
 dro-chinolin-8-yl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-5-yl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-6-yl- oder 1,2,3,4-Tetrahy-
 dro-isochinolin-7-yl-Rest,

5

R₂ ein Wasserstoffatom,

R₃ ein Wasserstoffatom,

R₄ und R₅ zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom einen gegebenenfalls durch eine Alkyl-
 gruppe in 4-Position substituierten Piperidino-Rest oder einen durch eine Alkylgruppe in 4-Position und
 durch einen Rest W in 2-Position substituierten Piperidino-Rest, wobei

10

W eine Carboxy-, Alkoxy carbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkyaminocarbonyl-, Dialky-
 aminocarbonyl-, (Carboxymethyl)aminocarbonyl-, (Alkoxy carbonylmethyl)aminocarbonyl- oder (Benzyl ox-
 ycarbonylmethyl)aminocarbonyl-Gruppe darstellt,

15

bedeuten, wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyteile jeweils 1 bis 4
 Kohlenstoffatome enthalten können,

deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze.

4. Substituierte 2-Amino-imidazole der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, die einen
 (2R,4R)-disubstituierten Piperidino-Rest enthalten,

20

deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze.

5. Substituierte 2-Amino-imidazole der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 4, die am
 C*-Kohlenstoffatom (S)-konfiguriert sind, und deren Salze.

6. Folgende substituierte 2-Amino-imidazole der allgemeinen Formel I:

(a) 1-[(2S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-(Z)-penten-
 oyl]-4-methyl-piperidin,

25

(b) 1-[(2S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-4-(E)-penten-
 oyl]-4-methyl-piperidin,

30

(c) 1-[(2S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-5-(2-amino-imidazol-4-yl)-pentanoyl]-4-methyl-
 piperidin,

(d) 1-[(2S)-2-(4-Amino-3,5-dichlor-benzolsulfonamido)-6-(2-amino-imidazol-4-yl)-5-(Z)-hexen-
 oyl]-4-methyl-piperidin,

35

(e) 1-[(2S)-5-(2-Amino-imidazol-4-yl)-2-[(3-R,S)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-sulfonami-
 do]-4-(Z)-penten-oyl]-2(R,4R)-4-methyl-piperidin-2-carbonsäure-ethylester,

(f) 1-[(2S)-5-(2-Amino-imidazol-4-yl)-2-[(3-R,S)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-sulfonami-
 do]-4-(E)-penten-oyl]-2(R,4R)-4-methyl-piperidin-2-carbonsäure-ethylester,

40

(g) 1-[(2S)-5-(2-Amino-imidazol-4-yl)-2-[(3-R,S)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-sulfonami-
 do]-pentanoyl]-2(R,4R)-4-methyl-piperidin-2-carbonsäure-ethylester und

(h) 1-[(2S)-5-(2-Amino-imidazol-4-yl)-2-[(3-R,S)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-sulfonami-
 do]-pentanoyl]-2(R,4R)-4-methyl-piperidin-2-carbonsäure

45

sowie deren Salze.

7. 1-[(2S)-5-(2-Amino-imidazol-4-yl)-2-[(3-R,S)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-sulfonami-
 do]-4-(E)-penten-oyl]-2(R,4R)-4-methyl-piperidin-2-carbonsäure-ethylester und dessen Salze.

50

8. 1-[(2S)-5-(2-Amino-imidazol-4-yl)-2-[(3-R,S)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-sulfonamido]-penta-
 noyl]-2(R,4R)-4-methyl-piperidin-2-carbonsäure-ethylester und dessen Salze.

9. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 8.

55

10. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 8 oder ein physiologisch verträg-
 liches Salz gemäß Anspruch 9.

11. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß eine
 Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 8 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 9 in
 einen oder mehrere inerte übliche Trägerstoffe eingearbeitet wird.

50

12. Verwendung einer Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 9 zur Herstellung eines Arzneimittels mit
 einer Thrombin-hemmenden und die Thrombinzeit verlängernder Wirkung.

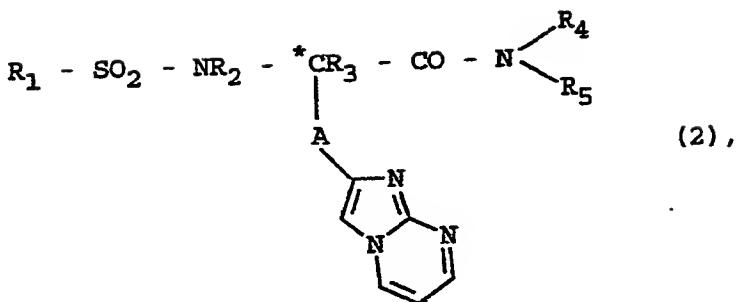
13. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet,
 daß

55

a) ein Imidazo[1,2-a]pyrimidin der allgemeinen Formel

60

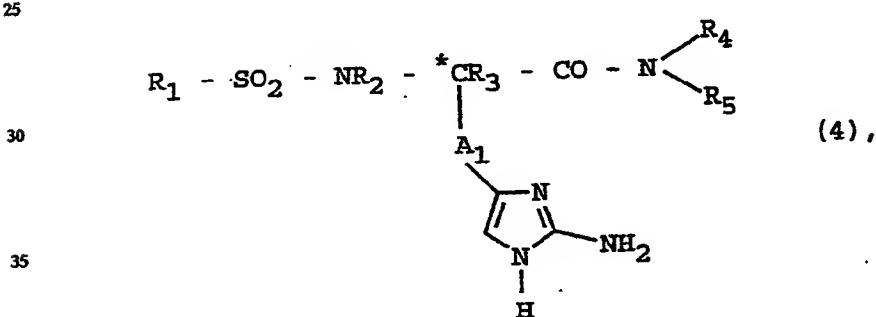
65



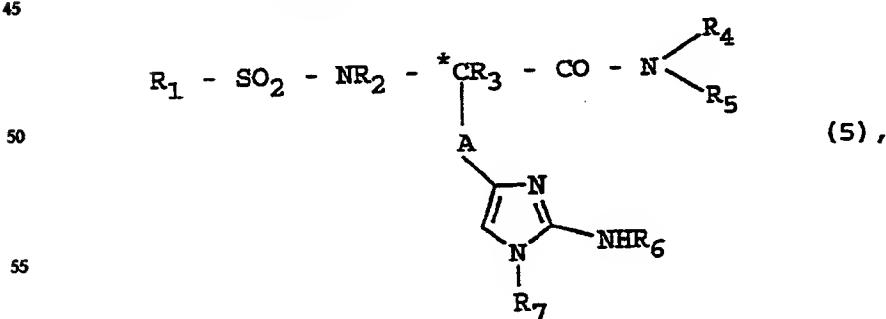
15 in der
A und R₁ bis R₅ wie in den Ansprüchen 1 bis 8 definiert sind,
mit Hydrazin der Formel

$$\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_2 \quad (3)$$

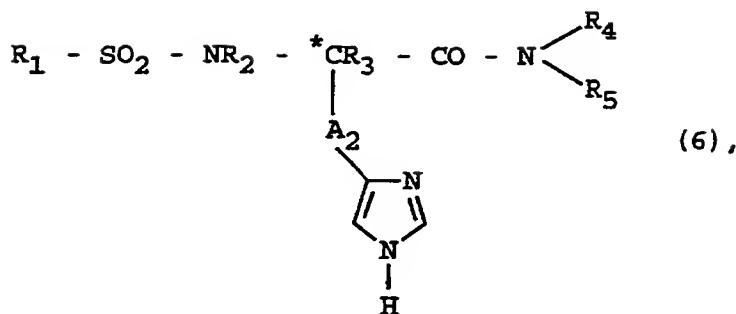
umgesetzt wird, oder
b) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (1), in der A eine Alkylengruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen darstellt,
ein substituiertes 2-Amino-imidazol der allgemeinen Formel



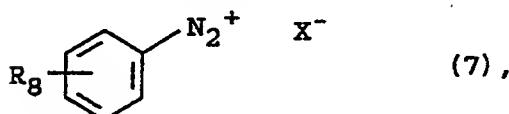
40 in der
R₁ bis R₅ wie in den Ansprüchen 1 bis 8 definiert sind und
A₁ eine Alkenylengruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen darstellt, in der jeweils die Doppelbindung in
α-Stellung zu dem Imidazolring steht, hydriert wird, oder
c) von einer Verbindung der allgemeinen Formel



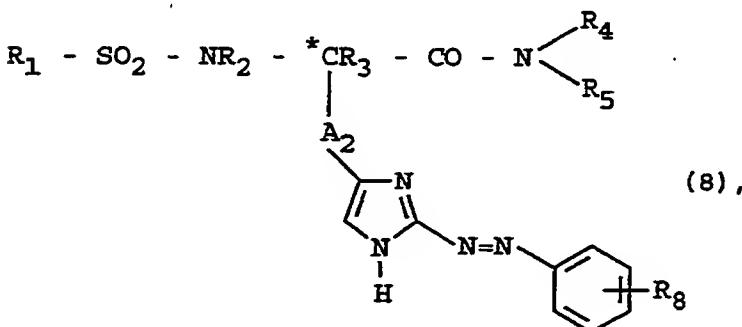
50 in der A und R₁ bis R₅ wie in den Ansprüchen 1 bis 8 definiert sind,
 einer der Reste R₆ und R₇ eine Schutzgruppe für eine Amino- oder Iminogruppe und
 der andere der Reste R₆ und R₇ ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe für eine Amino- oder
 Iminogruppe darstellen, Schutreste abgespalten werden, oder
 65 d) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (1), in der A eine Alkylengruppe mit 1 bis
 6 Kohlenstoffatomen darstellt,
 ein Imidazol der allgemeinen Formel



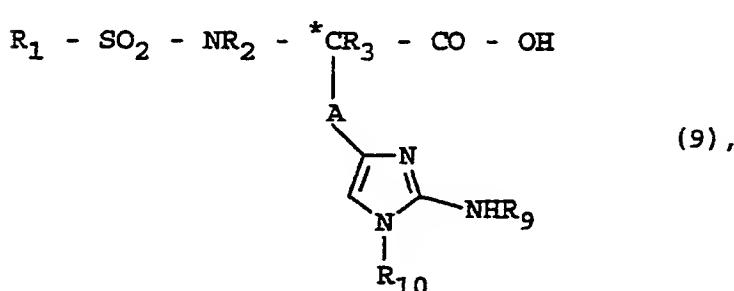
in der
R₁ bis R₅ wie in den Ansprüchen 1 bis 8 definiert sind und
A₂ eine Alkylengruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen darstellt,
mit einem Diazonium-Salz der allgemeinen Formel



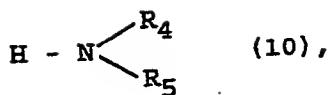
in der
R₈ ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Methyl-, Nitro- oder Alkoxy carbonyl-Gruppe und
X⁻ ein Chlorid- oder Bromid-Anion bedeuten,
umgesetzt und anschließend eine so erhaltene Azo-Verbindung der allgemeinen Formel



in der
A₂, R₁ bis R₅ und R₈ wie in den Ansprüchen 1 bis 8 definiert sind,
hydrierend gespalten wird, oder
e) eine Carbonsäure der allgemeinen Formel

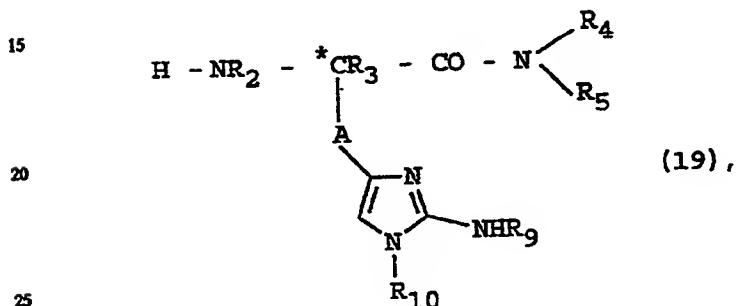


in der
A, R₁ bis R₅ wie in den Ansprüchen 1 bis 8 definiert sind,
R₉ ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe für eine Aminogruppe und
R₁₀ ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe für eine Iminogruppe darstellen,
mit einem Amin der allgemeinen Formel



5

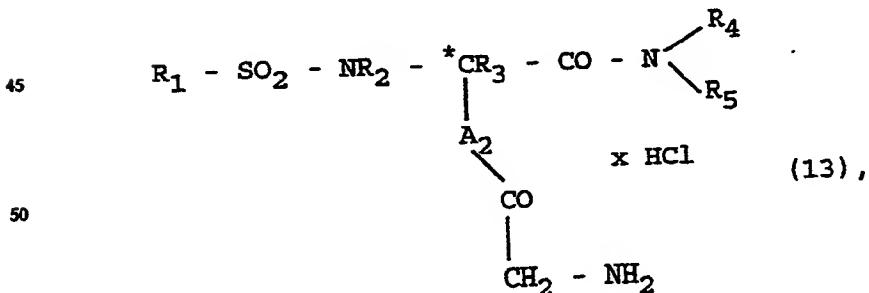
in der
 R_4 und R_5 wie in den Ansprüchen 1 bis 8 definiert sind,
oder mit deren gegebenenfalls im Reaktionsgemisch hergestellten reaktionsfähigen Derivaten umgesetzt und erforderlichenfalls anschließend gegebenenfalls verwendete Schutzreste abgespalten werden, oder
f) eine Aminoverbindung der allgemeinen Formel



in der
A, R₂ bis R₅, R₉ und R₁₀ wie in den Ansprüchen 1 bis 8 definiert sind,
mit einem Sulfonsäure-halogenid der allgemeinen Formel

$$\text{R}_1-\text{SO}_2-\text{Y} \quad (12).$$

35 in der R₁ wie in den Ansprüchen 1 bis 8 definiert ist und Y eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom bedeutet, umgesetzt und erforderlichenfalls anschließend gegebenenfalls verwendete Schutzreste abgespalten werden, oder g) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (1), in der A eine Alkylengruppe mit 1 bis 40 6 Kohlenstoffatomen darstellt, ein Aminoketon-Hydrochlorid der allgemeinen Formel



55

in der R₁ bis R₅ wie in den Ansprüchen 1 bis 8 definiert sind und A₂ eine Alkylengruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen darstellt, mit Cyanamid der Formel

60

$$\text{H}_2\text{N}-\text{CN} \quad (14)$$

umgesetzt wird und gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel (1), in der R₁ einen gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierten Chinolin-8-yl- oder Isochinolin-5-yl-Rest darstellt, mittels Reduktion in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel (1), in der R₁ einen gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierten 1,2,3,4-Tetrahydro-chinolin-8-yl- oder 1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-5-yl-Rest

darstellt, übergeführt wird und/oder
 eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel (1), in der R₂ einen Alkoxycarbonyl-(C₁–C₃)alkyl-Rest darstellt, mittels Hydrolyse in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel (1), in der R₂ eine Carboxy-(C₁–C₃)alkyl-Gruppe darstellt, übergeführt wird und/oder
 eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel (1), in der R₅ einen Alkoxycarbonyl-(C₁–C₃)alkyl- oder (p-Alkoxycarbonylphenyl)-(C₁–C₃)alkyl-Rest darstellt, mittels Hydrolyse in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel (1), in der R₅ einen Carboxy-(C₁–C₃)alkyl- oder (p-Carboxy-phenyl)-(C₁–C₃)alkyl-Rest darstellt, übergeführt wird und/oder
 eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel (1), in der die R₄R₅N-Gruppe einen durch einen Rest W substituierten Alkylenimino-Rest mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen im Alkylteil enthält, mittels Hydrolyse, falls W eine Alkoxycarbonyl- oder Benzyloxycarbonylgruppe darstellt, in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel (1), in der W eine Carboxygruppe darstellt, oder mittels Hydrogenolyse, falls W eine Benzyloxycarbonylgruppe darstellt, in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel (1), in der W eine Carboxygruppe darstellt, übergeführt wird und/oder erforderlichenfalls ein während den Umsetzungen zum Schutze von reaktiven Gruppen verwendeter Schutzrest abgespalten wird und/oder
 gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder
 eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere in ihre physiologisch verträglichen Salze mit einer organischen oder organischen Base übergeführt wird.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)